

**ALTERAÇÕES DA RIGIDEZ ARTERIAL EM DOENTES COM
SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, SONOLENTOS E
NÃO SONOLENTOS**

MARIA ALEXANDRA PESSOA DE JESUS MINEIRO GOULÃO MARTINS

Orientadora: PROFESSORA DOUTORA MARIA JOÃO MARQUES GOMES

Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina

Especialidade de Investigação Clínica

NOVA Medical School | Faculdade de Ciências Médicas

Setembro de 2017

ALTERAÇÕES DA RIGIDEZ ARTERIAL EM DOENTES COM SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Maria Alexandra Pessoa de Jesus Mineiro Goulão MartinsMineiro

Orientadora: Professora Doutora Maria João Marques Gomes

**Tese para obtenção do grau de Doutor em Medicina
na Especialidade em Investigação Clínica**

Setembro de 2017

Aos meus pais

À Sofia, ao João Miguel e ao João

«Antigamente, sim, antigamente, a Terra tinha a forma quadrada, e um rio de fogo corria na superfície. Não havia aves nem plantas, as águas estavam nos ares como nevoeiros cor de ferro, e os ventos não as tinham distribuído ainda pelos quatro cantos agudos da Terra...Não existia o trigo nem a mão humana, nem mesmo o sono ou a dificuldade, que foi o segundo grito da criação.»

In «A mãe de um rio», Augustina Bessa Luís

A presente tese deu origem às seguintes publicações:

Mineiro A, Alves M, Virella D, Silva PM, Cardoso J, Gomes MJM.

Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate to severe obstructive sleep apnea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. BMJ Open 2016;6:e011385.doi:10.1136/bmjopen-2016-011385

Mineiro A, Silva PM, Alves M, Virella D, Cardoso J, Gomes MJM.

RESEARCH LETTER: Impact of sleepiness on arterial stiffness and cardio-vascular risk in men with moderate to severe obstructive sleep apnea. Rev Port Pneumol. 2016; 22 (3):177-178

Mineiro A, Silva PM, Alves M, Papoila AL, Marques Gomes MJ, Cardoso J.

The role of sleepiness on arterial stiffness improvement after CPAP therapy of patients with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study.

Enviado para publicação, aceite na revista BMC Pulmonary Medicine a 23.11.2017:

<http://rdcu.be/APyr>

Mineiro A, Alves M, Virella D, Marques Gomes MJ, Cardoso J.

In moderate to severe obstructive sleep apnoea (OSA), sleepy patients do have higher apnoea-hypopnoea index (AHI) than non-sleepy patients

Em preparação para publicação.

INDICE

Lista de abreviaturas	7
Resumo	9
Abstract	9
1. Introdução	11
1.1. SAOS e sonolência diurna excessiva	11
1.2. SAOS e doença cardiovascular	15
1.3. SAOS, doença cardiovascular e sonolência diurna excessiva	18
1.4. Rigidez arterial e doença cardiovascular	19
1.5. Fisiopatologia da onda de pulso e velocidade de onda de pulso	24
1.6. Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral	25
1.7. SAOS e rigidez arterial	26
1.8. SAOS, sonolência diurna excessiva, e rigidez arterial	27
2. Hipóteses de trabalho e objetivos	30
3. Material e Métodos	31
3.1. Amostragem	31
3.2. Confirmação do diagnóstico de SAOS	32
3.3. Recolha de dados de caracterização base	33
3.4. Titulação de CPAP e seguimento	35
3.5. Desenho do estudo	35
3.6. Análise estatística	37
4. Resultados	39
4.1. Avaliação basal	39
4.2. Efeitos da terapêutica com CPAP	39
4.3. Parâmetros relacionados com a VOP-cf	42
4.4. Análise estratificada de doentes sonolentos e não sonolentos	44
5. Discussão e Conclusões	48
5.1. Discussão	48
5.2. Limitações do estudo	53
5.3. Conclusões	54
6. Bibliografia	56
7. Agradecimentos	66
8. Anexos	68

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM – *American Academy of Sleep Medicine*

CPAP- *Continuous Positive Airways Pressure*

HDL – High density lipoprotein

HTA – Hipertensão Arterial

IAH – Índice de Apneia/Hipopneia

LDL – low density lipoprotein

MAPA – Monitorização ambulatória da Pressão Arterial

ODI – Índice de dessaturação de oxigénio

PA- Pressão Arterial

SAOS – Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

SaO₂ – Saturação de oxigénio

VOP-cf – Velocidade de Onda de Pulso carotídeo - femoral

Resumo:

Introdução: A intervenção no tratamento da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) pretende ser, cada vez mais, abrangente, uma vez que é conhecida a estreita ligação entre a SAOS e doença cardiovascular. Por este motivo, vai muito para além do componente cognitivo que normalmente conduz ao diagnóstico.

Existem extensos trabalhos de investigação sobre a epidemiologia da SAOS e relações de causalidade entre as duas entidades (SAOS e doença cardiovascular). Idealmente, a identificação de um biomarcador que pudesse, em fase precoce, detetar os indivíduos em que existe maior repercussão da doença sobre o aparelho cardiovascular, permitiria um grande avanço na terapêutica da SAOS.

A SAOS associa-se a aumento da rigidez arterial, avaliada através da medição de um marcador não invasivo: a velocidade de onda de pulso. A velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf) é um marcador de lesão de órgão alvo no estudo da hipertensão arterial, com valor preditivo de mortalidade cardiovascular.

Após a terapêutica com CPAP (*continuous positive airways pressure*) verifica-se melhoria da rigidez arterial. Contudo, em doentes com SAOS e sem o quadro clínico característico de sonolência diurna excessiva, não é conhecido se existe esse mesmo efeito relativamente ao endotélio vascular.

Objetivos: Este projeto de investigação teve como objetivo geral, o explorar diferenças na evolução da rigidez arterial em doentes com SAOS, sonolentos e não sonolentos, submetidos a tratamento com CPAP.

Métodos: Trata-se de um estudo prospetivo, tendo sido estudados doentes consecutivos, com idade inferior a 65 anos, enviados a consulta de Sono do HSM por roncopatia ou queixas sugestivas de SAOS. Os doentes foram recrutados na condição de apresentarem SAOS de grau moderado a grave (Índice de apneia/hipopneia - IAH > 15/h). Foram excluídos os doentes em que existia patologia cardíaca para além de hipertensão arterial, doença vascular periférica ou outras doenças crónicas graves. Todos os doentes foram avaliados em consulta de Sono, preenchendo a Escala de Sonolência de Epworth. Foram realizadas uma avaliação analítica basal, avaliação antropométrica, registo de pressão arterial nas 24 horas (MAPA) e avaliação da velocidade de onda de pulso carotídeo femoral (VOP-cf).

Os participantes foram classificados em dois grupos principais: doentes sonolentos (Epworth > 10) e doentes não sonolentos (Epworth ≤ 10). Foram considerados hipertensos quando apresentaram valores de MAPA alterados ou faziam medicação anti-hipertensora. Quando tinham glicemias elevadas em jejum foi solicitada prova de tolerância oral à glucose, e excluídos se eram diabéticos. A dislipidemia e a síndrome metabólica foram diagnosticadas de acordo com as recomendações recentes internacionais. Ao fim de 4 meses de terapêutica com CPAP foi repetida a avaliação inicial. Para efeitos deste estudo foram considerados apenas doentes aderentes a ventiloterapia.

Resultados: foram incluídos 34 doentes, com idade média 55.2 (7.9) anos. Destes, 13 (38.2%) eram sonolentos, 79.4% apresentaram hipertensão arterial, 61.8 % síndrome

metabólica e 82.4% dislipidemia. Em 61,2% dos doentes a hipertensão era desconhecida ou não estava controlada.

Os doentes sonolentos apresentaram uma SAOS mais grave do que os não sonolentos, sendo IAH 44.8 (19.0) vs 29.7 (15.7), $p=0.018$. Não se verificaram diferenças nos restantes parâmetros avaliados – antropométricos, analíticos e vasculares, mas a análise univariável permitiu identificar que a VOP-cf se associou à sonolência diurna($p=0.004$), à pressão arterial sistólica nas 24h($p<0.001$), à pressão de pulso($p<0.001$), à pressão arterial sistólica diurna($p<0.001$), à pressão arterial sistólica noturna ($p=0.002$), e à síndrome metabólica ($p=0.025$).

Após 4 meses de terapêutica com CPAP verificou-se uma redução de VOP-cf ($p=0.086$), mas houve diferenças significativas entre doentes sonolentos e não sonolentos, com redução significativa apenas nos doentes sonolentos ($p=0.012$).

Na análise multivariável, a sonolência diurna, a idade, a pressão de pulso e o tempo (CPAP) foram variáveis associadas com a VOP-cf. Verificou-se ainda uma interação entre a sonolência e o tempo (CPAP), de tal forma que, ajustados para os restantes fatores, se verificou uma redução mais significativa de cf-VOP nos doentes sonolentos, após tratamento com CPAP.

No grupo de doentes não sonolentos, valores basais de pressão de pulso mais elevados e valores de LDL-colesterol mais baixos foram preditivos de uma maior redução de VOP-cf após CPAP.

Conclusões: Na presente investigação avaliou-se o risco cardiovascular de doentes com SAOS, antes e após tratamento com CPAP, no meio clínico e utilizando instrumentos quantitativos standardizados.

Numa coorte de doentes do sexo masculino, com SAOS moderada a grave, e sem comorbilidades significativas, os doentes sonolentos apresentaram uma melhoria da rigidez arterial após 4 meses de terapêutica com CPAP superior à dos doentes não sonolentos, de forma independente da idade e da pressão de pulso.

A avaliação da rigidez arterial na SAOS, através da VOP-cf pode ser um método eficaz para monitorizar a progressão da doença e a eficácia do tratamento, em doentes cumpridores de CPAP e com sonolência diurna.

Para além da sonolência diurna, encontrou-se ainda associação entre parâmetros de risco cardiovascular e uma maior redução da VOP-cf após CPAP, enquanto que os parâmetros de estudo de sono, indicadores da gravidade da SAOS, foram pouco influentes.

Abstract

Introduction: The management in the treatment of obstructive sleep apnea (OSA) intends to be increasingly comprehensive because of the close link between OSA and cardiovascular disease, and it goes well beyond the cognitive component that usually leads to diagnosis.

There are extensive publications that investigate the epidemiology of OSAS, and causal relationships between the two entities (OSAS and cardiovascular disease). Ideally, the identification of a biomarker which could, at an early stage, determine which individuals with OSAS are most affected by the cardiovascular system, would allow a great advance in the treatment of OSA.

OSA is associated with increased arterial stiffness, evaluated by carotid-femoral pulse wave velocity, which is a marker of asymptomatic organ damage in the evaluation of hypertensive patients, predictive of cardiovascular mortality. There is an improvement after continuous positive airway treatment (CPAP) but, in the absence of daytime sleepiness, it is not known whether the same effect occurs in vascular endothelium.

This study aim to assess differences in changes in arterial stiffness of two groups of patients, defined as having daytime sleepiness or not, after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.

Methods: this is a prospective study that studied a selected cohort of consecutive male patients, under 65 years old, with moderate to severe OSA and without great number of comorbidities. All patients were referred to Sleep Consultation by snoring or other complaints suggestive of OSA. Patients were excluded if they had established cardiovascular disease beyond hypertension, diabetes or other chronic diseases, evaluated by chronic use of medication. Metabolic syndrome or dyslipidaemia were allowed. Daytime sleepiness was evaluated by Epworth Sleepiness Scale (ESS) and its was defined by ESS > 10. The diagnosis was confirmed by home respiratory poligraphy. An ambulatory blood pressure (BP) monitoring and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) measurements were performed, before and after four months under CPAP. Compliant patients, sleepy and non-sleepy, were compared using linear mixed effects regression models. A further stratified analysis was performed with non-sleepy patients.

Results: 34 patients were recruited, with mean age 55.2 (7.9) years, 38.2% were sleepy, 79.4% with hypertension, 61.8% with metabolic syndrome and 82.4% with dyslipidaemia. In 61.2% of patients, hypertension was uncontrolled or was unknown. Sleepy patients presented a more severe OSAS than non-sleepy, with AHI 44.8 (19.0) vs 29.7 (15.7), $p = 0.018$. There were no differences in the other parameters evaluated - anthropometric, analytical and vascular - but the univariate analysis allowed to identify that cf-PWV was associated with daytime somnolence ($p=0.004$), systolic blood pressure in 24h ($p<0.001$), systolic diurnal blood pressure ($p<0.001$), nocturnal systolic blood pressure ($p= 0.002$), and metabolic syndrome ($p= 0.025$).

There was a cf-PWV reduction after CPAP treatment ($p=0.086$), but the effects of treatment differed significantly between groups, with no changes in non-sleepy patients, while in sleepy patients a significant decrease was observed ($p = 0.012$).

On multivariable regression, a significant interaction between time (CPAP) and sleepiness was found.

Evaluating non-sleepy patients group under CPAP therapy, results showed that both higher pulse pressure and lower LDL-cholesterol levels at baseline were associated to higher cf-PWV changes.

Conclusions: In a cohort of male patients with moderate to severe OSA, we found that patients with daytime sleepiness had a more severe OSA and presented a greater arterial stiffness improvement after CPAP therapy, independently from age and BP. Besides sleepiness, cf-PWV reduction after CPAP therapy was mainly associated to cardiovascular risk factors, and less to sleep study parameters.

1. Introdução

1.1. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono e sonolência diurna excessiva

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono tem origem num conjunto de eventos recorrentes de colapso da via aérea superior, ao nível da faringe e durante o sono, com as consequentes apneias e hipopneias. Clinicamente coexistem alterações durante o sono, devido a despertares sucessivos, fragmentação de sono e sintomas diurnos, com aumento da sonolência diurna. A polissonografia é o método diagnóstico padrão¹.

Os eventos respiratórios são acompanhados de episódios de dessaturação, que podem ser registados por oximetria. Os episódios sucessivos de hipoxia/renovação da oxigenação condicionam um padrão de hipoxia intermitente considerado fundamental na génese das complicações que se desenvolvem posteriormente.

Na doença não tratada podem predominar alterações cognitivas, entre as quais a relação com os acidentes de viação é o problema mais conhecido, no âmbito de saúde pública, ou as complicações associadas a doença vascular².

Para além das queixas diurnas podem identificar-se sintomas noturnos, sendo a presença de roncopatia o mais frequente mas pouco específico, geralmente referido pelo cônjuge.

A sonolência diurna excessiva é definida, pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), como a incapacidade de se manter acordado e em estado de alerta durante os principais períodos de vigília durante o dia, com consequentes períodos de sonolência incoercível e adormecimento involuntário, diariamente e pelo menos durante 3 meses³.

A escala de sonolência de Epworth, inicialmente descrita por Johns em 1994, é o instrumento de avaliação subjetiva do sono mais frequentemente utilizado na prática clínica, com um valor igual ou superior a 10 a indicar sonolência diurna. Pode ser

aplicada e preenchida pelo doente, e questiona o comportamento do mesmo em situações potencialmente soporíferas da vida diária⁴.

Tem limitações conhecidas, uma vez que é um sintoma que não é exclusivo de distúrbios respiratórios de sono, pode ser subvalorizado pelo doente⁵ e tem fraca correlação com medidas objetivas de sonolência diurna excessiva⁶. Por seu turno, as avaliações objetivas de sono são complicadas e com indicações específicas, que não envolvem o diagnóstico ou terapêutica da SAOS.

Os estudos populacionais americanos de grande escala (Wiscosin Sleep Cohort Study, 1988-2011) mostram que, num subgrupo de cerca de 1000 indivíduos entre os 30 e os 60 anos, a prevalência de indivíduos com polissonografia positiva - Índice de apneia/hipopneia (IAH) $\geq 5/h$ - foi de 24% nos homens e 9% nas mulheres, na população ativa a nível laboral. Se considerarmos a presença de sonolência diurna associada ao estudo de sono, a prevalência de SAOS estimada foi de 4% dos homens e 2% das mulheres⁷.

Num estudo europeu mais recente a prevalência de indivíduos com $IAH \geq 10/h$, numa amostra populacional entre os 30 e os 70 anos, foi de 19% nos homens e 15% nas mulheres⁸. Também se identificou, numa população do Norte da Europa entre os 40 e os 65 anos, uma elevada prevalência de SAOS (19% de SAOS moderada a grave). A maioria dos indivíduos com apneia obstrutiva do sono não é sintomática⁹.

Pensa-se que a crescente identificação de indivíduos com o diagnóstico de SAOS tem relação com a prevalência crescente da obesidade, mas também com maior acuidade no diagnóstico pela tecnologia utilizada, além de, nos estudos mais recentes, se verificar alterações dos critérios diagnósticos⁹.

Em Portugal, estima-se que a prevalência de SAOS para a população geral poderá ser próxima de 2.2%, com uma proporção de casos graves próxima de 20%¹⁰. Não existem, até à data, estudos de rastreio na população geral.

Os critérios de classificação da SAOS têm sido progressivamente reformulados, atendendo aos resultados destes estudos e à extensa publicação científica neste campo.

A classificação mais antiga de SAOS obrigava à presença de um dos seguintes grupos de sintomas, confirmados por polissonografia com cinco ou mais eventos obstrutivos por hora:

- A. Sonolência diurna não esclarecida por outras causas
- B. Dois ou mais dos seguintes sintomas, não explicados por outras causas: episódios de asfixia/engasgamento durante o sono, despertar frequente/insónia, cansaço diurno ou défice de concentração¹¹.

Atualmente a sonolência diurna é ainda um sintoma cardinal mas não é necessária para o diagnóstico. Na mais recente classificação da *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD3), recomendada pela AASM, persistem os critérios anteriores mas, adicionalmente, a sintomatologia (e em particular a presença de sonolência diurna) deixou de ser obrigatória no diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.

O diagnóstico pode, em alternativa, basear-se na presença de patologia cardiovascular, psiquiátrica (depressão) ou diabetes 2 associados a um estudo de sono positivo.

Aceita-se igualmente o diagnóstico quando o estudo de sono evidencia critérios para SAOS moderada a grave – eventos obstrutivos respiratórios em número superior ou igual a 15/h, incluindo apneias obstrutivas, hipopneias e os despertares relacionados com o esforço respiratório (RERA).

A polissonografia é o método diagnóstico padrão, mas para efeitos de diagnóstico também é permitido o estudo de sono domiciliário.

O estudo de sono domiciliário mais frequentemente utilizado (estudo cardiorrespiratório ou nível 3) é um estudo simplificado relativamente à polissonografia. Pode ser utilizado em doentes não complicados, e aí com risco aumentado de SAOS moderado a grave – presença de sonolência diurna e pelo menos dois dos seguintes três critérios: roncopatia; apneias presenciadas ou episódios de asfixia/engasgamento durante o sono; hipertensão arterial^{3, 12}.

Quando são investigadas diferenças clínicas e polissonográficas entre grupos de doentes com e sem a presença de sonolência diurna, o primeiro grupo apresenta geralmente mais hipoxemia e maior gravidade, mas os resultados divergem conforme os estudos. Essas diferenças esbatem-se quando são incluídos doentes com comorbilidades múltiplas^{13,14,15}. Sucede a mesma incongruência relativamente ao índice de despertares e parâmetros relacionados com a fragmentação de sono ou alterações da estrutura de sono, em que alguns estudos encontram diferenças entre doentes sonolentos e não sonolentos, mas outros não valorizam¹⁶.

Num estudo realizado na nossa instituição foi possível rever um conjunto de 100 exames correspondentes a doentes consecutivos SAOS moderada a grave proveniente de uma população portuguesa. Mais especificamente, indivíduos provenientes da Consulta de Sono do Hospital de Santa Marta. Foram avaliados 65 polissonografias e 35 estudos domiciliários (nível 3), e identificadas diferenças entre grupos de doentes com e sem sonolência diurna.

Os doentes sonolentos apresentaram uma SAOS mais grave, avaliada pelo IAH, sem diferenças a nível de SaO₂ mínima, e independentemente do estudo de sono utilizado. Na regressão logística, o IAH mais elevado associou-se a uma SaO₂ min mais baixa (OR 0.90; IC 95: 0.85; 0.95) e ao sexo masculino (OR 5.41; IC 95: 1.86; 15.71). Na regressão linear, valores mais baixos de SaO₂ mínima associaram-se a IAH (beta -0.19; IC95: -0.28; -0.10) e BMI (beta -0.37; IC95: -0.61; -0.12) mais elevados.

Embora os doentes com sonolência diurna fossem mais graves do que o restante grupo, concluiu-se que a gravidade da SAOS se associou, de forma mais significativa, a um IMC mais elevado e ao sexo masculino¹⁷.

Quanto aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da sonolência diurna, alguns estudos sugerem que se relaciona com alterações da estrutura e fragmentação de sono^{18,19,20} enquanto outros encontram associação com a hipoxemia noturna²¹ e com alterações produzidas pela hipoxemia intermitente.

1.2. SAOS e doença cardiovascular

Existem múltiplos estudos observacionais que permitiram documentar associação entre a SAOS e doença cardiovascular, incluindo: hipertensão arterial sistémica, cardiopatia isquémica ou doença coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva e disritmias (das quais a fibrilação auricular é a mais frequente). Os doentes com SAOS grave não tratados apresentam um aumento de mortalidade cardiovascular, comparados com doentes com doença ligeira a moderada, doentes tratados com CPAP, e com controlos saudáveis^{2,22,23}.

É importante salientar que a associação entre SAOS e doença cardiovascular não tem relação direta de causa-efeito. Os doentes com SAOS são frequentemente obesos e evidenciam um ou mais componentes de síndrome metabólica, que por si só são fatores de risco cardiovascular: obesidade central, hipertensão arterial, dislipidemia, intolerância à glucose. Este contexto clínico torna difícil avaliar os efeitos independentes de SAOS no risco cardiovascular.

Por outro lado, atendendo à prevalência crescente de obesidade nos países desenvolvidos, torna-se premente o diagnóstico e tratamento do referido distúrbio de sono. Impõe-se uma atuação de forma eficaz e tão precocemente quanto possível.

Um assunto mais controverso é a possível reversibilidade das complicações cardiovasculares, face ao tratamento com CPAP.

Alguns estudos mostraram, nos indivíduos em que o tratamento da SAOS com CPAP é eficaz, uma redução de risco de doença cardiovascular para valores iguais ou inferiores aos que não têm SAOS²⁴.

Estão demonstrados benefícios do tratamento da SAOS em doentes com obesidade, hipertensão arterial, diabetes, dislipidemia, doença cardiovascular, mortalidade (global), para além dos benefícios em termos cognitivos²⁵.

Recentemente, o estudo SAVE avaliou 2717 doentes entre os 45 e os 75 anos, num período de quase 4 anos e com SAOS moderada a grave. Concluiu que os doentes sob CPAP não houve redução de risco cardiovascular quando comparados com doentes que

não fizeram CPAP (medidas gerais apenas). Como objetivo primário foram avaliados os seguintes eventos: a morte por doença cardiovascular, enfarte agudo de miocárdio, acidente vascular cerebral; ou hospitalização por insuficiência cardíaca, síndrome coronário agudo ou acidente isquémico transitório. Houve, evidentemente melhoria da qualidade de vida, no comportamento, sonolência e produtividade laboral. Este estudo aponta, novamente, para a necessidade de um diagnóstico precoce da SAOS. Isto porque se considera que, se o objetivo for melhorar o risco cardiovascular, parece não haver um benefício evidente da terapêutica com CPAP naqueles grupo de doentes²⁶.

Cerca de metade dos doentes com doença cardiovascular apresentam SAOS. No estudo SAVE, a adesão a CPAP foi de 3.3 horas/noite em média, e o valor de escala de Epworth de 7.3 ± 3.6 . Este estudo sugere que o CPAP poderá ser útil na prevenção primária da doença cardiovascular na SAOS, mas não na prevenção secundária.

Embora a suscetibilidade individual e a fragmentação de sono possam contribuir para as consequências da SAOS, a maioria dos estudos experimentais em animais e humanos considera que a hipoxia intermitente será o principal fator desencadeante da disfunção pulmonar, cardíaca, vascular e cerebral²⁷.

Savranski e colaboradores utilizaram um modelo animal onde mimetizaram o que se passa na hipoxia intermitente. Estudaram um modelo de ratos resistente à arteriosclerose e verificaram que, nos grupos expostos quer a hipoxia intermitente quer a dieta rica em colesterol, isoladamente, não se desenvolvia arteriosclerose. Já nos ratos submetidos à associação entre hipoxia intermitente e dieta rica em colesterol era possível documentar o desenvolvimento desta patologia. O estudo em referência sugere que a arteriosclerose é um possível fator comum que explica a

interação entre os sistemas respiratório e cardíaco na SAOS, patologia onde a hipoxia intermitente tem um papel fundamental²⁸.

A nível tecidual, pensa-se que as alterações cíclicas de hipoxemia e reoxigenação que se encontram na hipoxia intermitente são semelhantes às que se encontram na lesão de isquemia-reperfusão, contribuindo para o aumento de espécies reativas de oxigénio (ROS) e stress oxidativo²⁹. O aumento dos níveis de ROS pode levar a um aumento dos processos de adesão celular, ativação de leucócitos e processos inflamatórios. A interação entre o aumento de atividade do sistema nervoso simpático (também induzida pela hipoxemia), e a ativação de stress oxidativo e processos inflamatórios estará na génese das consequências da SAOS.

A patogénese da doença cardiovascular em indivíduos com SAOS é, então, possivelmente multifatorial. Kohler et al. consideram que, na mesma linha, a hipoxemia intermitente, os despertares repetidos e as variações de pressão intratorácicas são consequências fisiológicas dos fenómenos de obstrução intermitente da faringe³⁰. Como mecanismos intermediários até à doença cardiovascular descrevem-se o stress oxidativo, a inflamação sistémica, alterações metabólicas, a disfunção endotelial, a ativação do sistema nervoso simpático e a hipoxemia intermitente^{31,32}.

A SAOS é mais frequente nos homens do que nas mulheres, devido a estarem protegidas por fatores hormonais. Nos idosos a SAOS tem uma prevalência aumentada e parece ser menos grave. O risco de morbilidade e mortalidade associados aumentam com a idade até ao máximo, cerca dos 55 anos, com um *plateau* depois dos 65 anos, por causas desconhecidas³³.

1.3. SAOS, doença cardiovascular e sonolência diurna excessiva

A associação entre SAOS e doença cardiovascular é mais forte nos indivíduos que apresentam sonolência diurna³⁴ do que nos indivíduos com ausência desse sintoma cardinal.

Nos estudos populacionais mais antigos que envolveram a análise da coorte de Wiscosin, percebeu-se que cerca de 80% dos casos de SAOS moderada a grave em indivíduos de 30 a 60 anos não chegavam ao diagnóstico³⁵. No entanto, quando se avaliou a mortalidade por todas as causas e a mortalidade cardiovascular, o que se verificou foi uma associação com a gravidade dos distúrbios respiratórios de sono, indicada pelo IAH, mas que não se alterava com a presença ou não de sonolência diurna³⁶.

Os estudos a nível celular e molecular também são informativos. Num estudo realizado para avaliar o impacto da sonolência diurna em marcadores inflamatórios e de stress oxidativo, observou-se aumento da resposta inflamatória em associação com o IAH e a sonolência diurna. Todavia não se verificou aumento dos marcadores de stress oxidativo. Os doentes em estudo tinham SAOS, sem comorbilidades incluindo obesidade e síndrome metabólica) e não eram obesos³⁷.

Já noutro estudo em que foram investigadas associações entre marcadores inflamatórios e 77 doentes com SAOS, concluiu-se que a SAOS se associa a sonolência, inflamação e resistência à insulina. Inclusive nos doentes não obesos e tendo sido avaliadas medidas objetivas e subjetivas de sonolência diurna. Esta associação revelou-se mais forte no género masculino do que no feminino³⁸.

Também num estudo realizado em 62 doentes consecutivos com hipertensão resistente, foi identificada uma prevalência muito elevada de OSA (90% dos doentes com IAH superior a 5/h em polissonografia, dos quais 71% assumia um índice grave - IAH>30/h). Na regressão múltipla, a sonolência diurna foi identificada como preditora

de valores mais elevados de pressão arterial diastólica média nas 24h, não se tendo identificado associação entre o IAH e valores de pressão arterial³⁹.

Os estudos mais recentes fortalecem estes indicadores, e a sonolência diurna, avaliada pela escala de sonolência de Epworth, que aparece agora como fator preditivo de uma maior descida de valores de pressão arterial após CPAP, não se tendo verificado a mesma associação com as variáveis de estudo de sono^{40,41}.

Por fim, um estudo populacional europeu - o estudo ESADA – que avaliou, de forma transversal, cerca de 12 000 adultos referenciados a consultas de Sono com o diagnóstico de SAOS, detetou uma associação entre a dessaturação noturna intermitente característica da SAHOS (pelo índice ODI) e a prevalência de hipertensão arterial. No modelo final de regressão múltipla tanto o índice ODI como a sonolência diurna (avaliada pela escala de Epworth) estavam incluídos como variáveis independentes, associados à prevalência de hipertensão arterial (mas não foi o incluído o IAH)⁴².

O interesse em estudar indivíduos assintomáticos tem tido relevância crescente. Do ponto de vista epidemiológico, sabe-se que a prevalência da SAOS tem vindo a aumentar devido a epidemia da obesidade. Por enquanto, não existe uma conclusão definitiva quanto a possíveis benefícios ou desvantagens em rastrear indivíduos assintomáticos e essa determinação foi emitida sob a forma de um Consenso⁴³.

1.4. Rigidez arterial e doença cardiovascular

Sabe-se que as alterações precoces da rigidez arterial se associam a aumento de mortalidade cardiovascular assim como aumento de mortalidade por todas as causas⁴⁴.

As alterações da distensibilidade/rigidez arterial são mensuráveis e são uma das manifestações mais precoces de lesão funcional e estrutural da parede vascular presente no processo de arteriosclerose.

Paralelamente, ocorrem fenómenos oclusivos devidos a um estado inflamatório endovascular, oxidação de lípidos e formação de placas (geralmente designado por aterosclerose). Ambos os processos coexistem e referem-se a alterações do leito vascular que são progressivas, difusas e relacionadas com a idade⁴⁵.

A «história natural» da arteriosclerose manifesta-se por alterações vasculares que começam na infância. A partir dos 50 anos, e daí em diante, ocorre aceleração da rigidez arterial, com aumento da VOP. Em consequência verifica-se aumento da Pressão Arterial sistólica e redução da diastólica, com aumento da pressão de pulso. As mulheres têm 5 a 10% mais elasticidade do que homens da mesma idade⁴⁶. Ou seja, existe uma ligação entre o envelhecimento vascular e a doença arteriosclerótica, presente em grande parte da população idosa.

Na avaliação de um doente com hipertensão arterial está recomendada a avaliação de lesões nos órgãos alvo (vascular). Considera-se que qualquer um dos marcadores considerados (microalbuminúria, velocidade de onda de pulso, hipertrofia do ventrículo esquerdo e presença de placas carotídeas) tem valor preditivo na mortalidade por doença cardiovascular, de forma independente da estratificação que o algoritmo SCORE permite⁴⁷.

Relativamente à velocidade de onda de pulso, considera-se que a alteração deste parâmetro agrava a categoria de risco para um dado valor de pressão arterial e de outros fatores de risco cardiovasculares.

O valor preditivo da rigidez arterial e o seu papel na prevenção de doença cardiovascular está largamente demonstrado através de estudos em doentes com hipertensão arterial, na diabetes mellitus tipo 2, na doença renal terminal, nos idosos e, mais importante ainda, na população em geral.

A VOP medida a nível do eixo carotídeo-femoral (habitualmente pontuada pela avaliação equivalente da VOP aórtica) é considerada *gold-standard* como biomarcador vascular para o estudo da rigidez arterial e tem um nível de recomendação com evidência IIa/A para a prevenção primária e secundária de doença cardiovascular⁴⁸.

Noutro estudo recente da American Heart Association, recomenda-se que a rigidez arterial deve ser determinada de forma não invasiva pela VOP-cf, entre outros índices, dada a predominância de dados longitudinais obtidos a partir de estudos de coorte⁴⁹.

Ainda um outro estudo recente, em 915 doentes submetidos a cateterismo cardíaco, confirmou - de novo - que os tempos de trânsito aórtico obtidos por métodos invasivos e não invasivos (através da VOP-cf) foram muito semelhantes (com valores médios 60,8 vs. 61,7 m/s). De modo que a velocidade de onda de pulso aórtica estimada por forma indireta, não invasiva, é um proxy muito ajustado do seu valor real, direto e invasivo. Além disso, em ambos os casos comportaram-se como bons preditores das lesões subclínicas vasculares⁵⁰.

No que respeita aos equipamentos utilizados, o sistema Complior® é o mais divulgado e foi o primeiro a ser comercializado.

A avaliação da rigidez arterial é uma parte central no desenvolvimento tecnológico do Complior. A velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral permite uma determinação não-invasiva muito aproximada- relacionada – da rigidez aórtica, facilitadora da rapidez e acuidade no tempo de procedimento, pouco dependente do operador, permitindo a determinação validada da forma de onda aórtica central a partir da onda de pressão periférica. Além disso, esta onda contém muito mais informação, para além do pico e do vale (pressão sistólica e diastólica), facilitando o estudo das características relativas da forma de onda e de parâmetros hemodinâmicos influenciados pela rigidez das artérias sistémicas.

É de notar que, por enquanto, a avaliação sistemática da rigidez arterial na população em geral, para efeitos de prevenção de doença cardiovascular, não está ainda recomendada⁵¹. Existe um valor proposto, fixo, de 10 m/s, para definir a normalidade, à semelhança do que acontece com os valores de pressão arterial⁵².

A VOP-CF pode estar alterada em múltiplas condições fisiológicas e fisiopatológicas. A idade e a hipertensão são os principais fatores que levam a um aumento do valor de referência, mas também outros fatores de risco cardiovascular, como a obesidade, o tabagismo, as dislipidemias, a síndrome metabólica, a diminuição de tolerância à glucose, e a diabetes. Além, naturalmente, da doença cardiovascular estabelecida. Fatores genéticos, a insuficiência renal crónica e doenças inflamatórias crónicas também podem levar a elevação da VOP-CF.

A VOP-CF é considerada uma medida cumulativa (ou um somatório) dos efeitos deletérios dos vários fatores sobre a parede arterial e, em relação a outros marcadores cardiovasculares, tem a vantagem de ter elevada sensibilidade face a alterações de terapêutica, além de ser medida de forma não invasiva⁴⁸.

A rigidez arterial resulta de forma primária do processo de arteriosclerose (doença da média), mais do que do processo de aterosclerose (doença da íntima). Nos processos envolvidos na lesão arterial na SAOS e que conduzem posteriormente à doença cardiovascular consideram-se a rigidez arterial, mas também a aterosclerose, a disfunção endotelial e o aumento da resistência vascular, associada a hipertensão arterial (Fig.1)³².

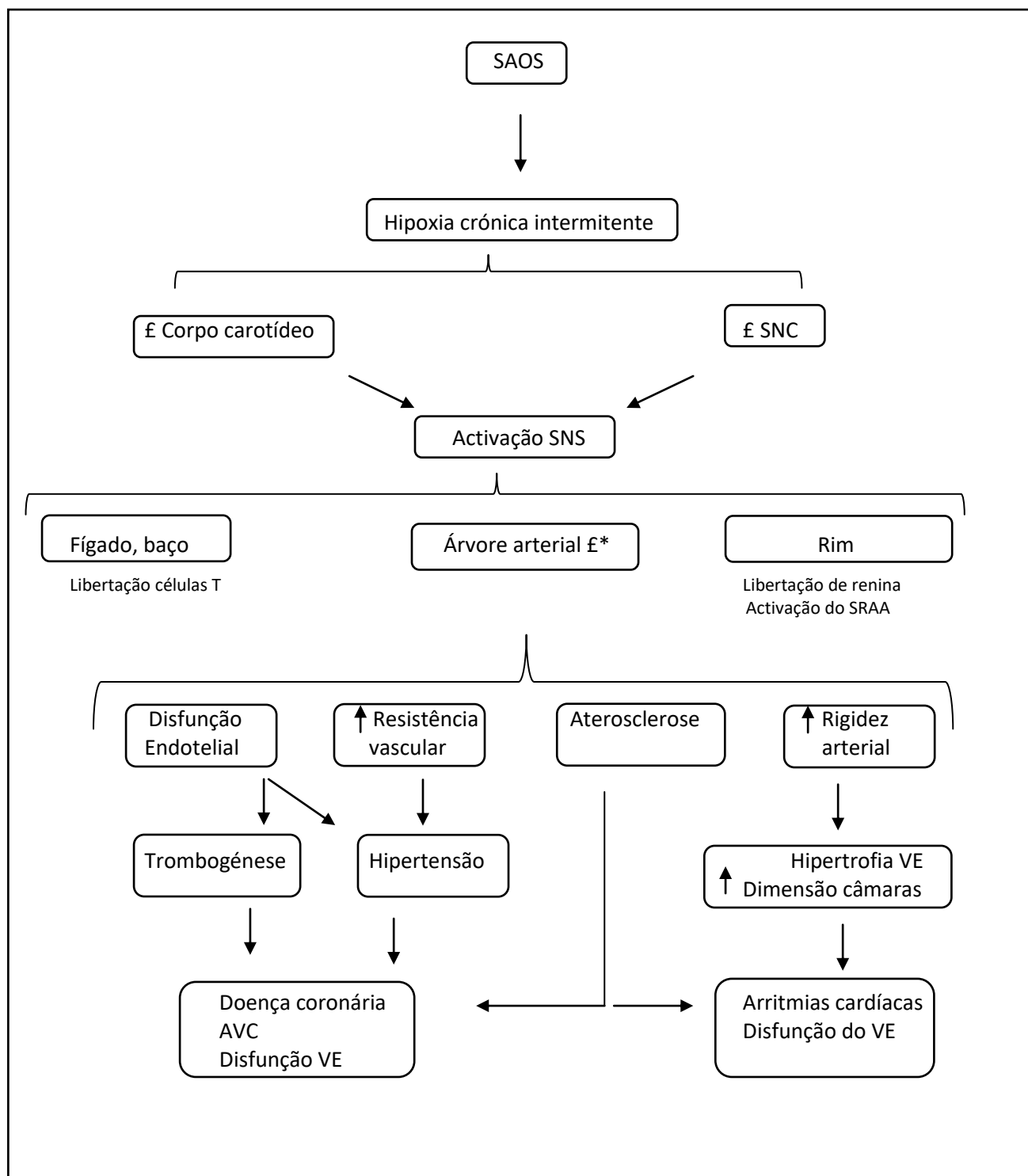


Figura 1. Mecanismos putativos pelos quais a SAOS leva à activação do SNS, iniciando uma cascata de eventos que resulta em doença cardiovascular. SNC-Sistema Nervoso Central; SRAA – Sistema renina-angiotensina-aldosterona; £-Stress oxidativo; *-Inflamação; AVC-acidente vascular cerebral; VE-ventrículo esquerdo.

1.5. Fisiopatologia da onda de pulso e velocidade de onda de pulso

A avaliação da velocidade de onda de pulso (VOP) baseia-se no facto de vasos menos elásticos transmitirem ondas de pulso mais rapidamente do que outros e pode ser medida por tonometria arterial.

A forma da onda de pulso varia ao longo da árvore arterial, sendo possível avaliar as alterações dos componentes sistólico e diastólico. Progredindo das artérias centrais mais elásticas para as artérias periféricas com componente muscular predominante, o pico sistólico torna-se mais pronunciado. Este fenómeno designa-se por amplificação sistólica (ou pressão de pulso, que corresponde à diferença entre a pressão arterial sistólica e a pressão arterial diastólica). Deve-se a vários mecanismos, entre os quais o menor calibre e maior rigidez das artérias periféricas.

Em cada ciclo cardíaco, a ejeção ventricular gera uma onda de pressão que tem origem no coração a determinada velocidade, que corresponde à VOP. Concomitantemente, ocorre reflexão da onda de pulso em vários pontos da rede arterial, sempre que há resistência por alterações estruturais e em especial nos pontos de bifurcação.

No indivíduo jovem, a onda refletida atinge a aorta precocemente, durante a fase final da sístole ou durante o período diastólico, e contribui para o aumento da pressão sistólica central e manutenção de pressão diastólica.

Com o aumento da rigidez arterial determinada essencialmente pelo envelhecimento, a onda de pressão na aorta tem uma maior amplitude e aumento na propagação da onda de pulso para o território arterial periférico. O aumento da VOP vai condicionar um retorno precoce da onda de reflexão, ainda durante a sístole e com sobreposição com a onda anterógrada, provocando aumento da pressão arterial sistólica aórtica, da pós-carga de trabalho do miocárdio, e diminuição da pressão arterial diastólica com menor perfusão do miocárdio. Estas alterações estão associadas a eventos cardiovasculares^{22,53,54}.

1.6. Velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral

Um dos métodos devidamente validado e muito estudado para o registo e análise da VOP é o sistema Complior.

Para a determinação da VOP carotídeo-femoral (que expressa a VOP aórtica), na posição supina, são colocados dois transdutores sensíveis à pressão em dois segmentos arteriais em simultâneo (na base do pescoço a nível da artéria carótida comum e outro sobre a

artéria femoral). O sinal é captado durante dez segundos e a qualidade do registo das curvas de pressão deve ser confirmada pelo operador.

A velocidade de onda de pulso é calculada de forma automática a partir do registo das duas ondas de pulso (carótida e femoral) como D/T , em que a distância D é medida entre

os dois pontos de registo e o tempo (T) é medido entre as duas curvas, no ponto definido como final da diástole («foot-to-foot») (Fig 1).

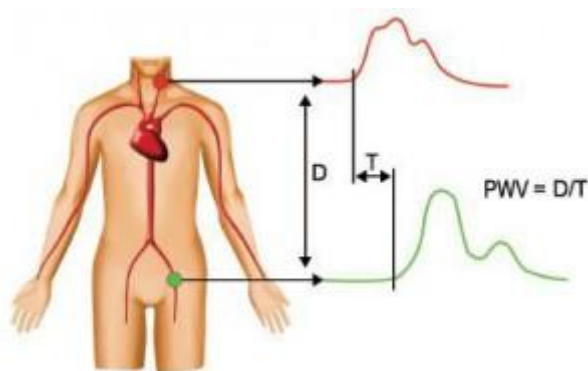


Fig. 1 Medição da VOP-cf pelo método «Foot to Foot». Complior info center

Existem algumas recomendações quanto à metodologia:

- 1) As medições devem ser realizadas num local calmo com temperatura estável
- 2) A medição deve ser realizada em posição supina após dez minutos de repouso

- 3) Os locais preferenciais são a artéria carótida comum direita e artéria femoral comum.
- 4) Devido a variações diurnas, medições repetidas devem ser realizadas na mesma altura do dia.
- 5) O exame deve realizar-se sem consumo de alimentos, cafeína ou tabaco nas três horas anteriores.
- 6) Durante o exame não é permitido falar ou dormir.
- 7) Devem ser realizadas pelo menos duas medições. Se a diferença for superior a 0.5m/s, tem de se realizar uma terceira medição e aceitar o valor médio⁵².

1.7. SAOS e rigidez arterial

Os valores de VOP, traduzindo redução de elasticidade arterial, estão aumentados em indivíduos com SAOS, quando comparados com grupos controlo. Além disso, existe uma correlação positiva entre os valores de VOP e a gravidade da SAOS, traduzida por uma associação entre IAH, ODI, outros parâmetros de oxigenação ou pelo Índice de Distúrbio Respiratório (RDI) e a VOP^{55, 56}.

Mesmo na ausência de doença cardiovascular, os doentes com apneia do sono têm risco cardiovascular aumentado, o que mais uma vez realça a importância daquele marcador^{56,57}. Após terapêutica eficaz com CPAP a rigidez arterial, avaliada por VOP, melhora de forma significativa^{58,59}.

Num dos poucos estudos em que se explorou as alterações relativas ao estudo de sono e os restantes fatores de risco, identificou-se, em indivíduos normotensos (sem medicação anti-hipertensora) uma associação entre a dessaturação noturna e VOP-cf, modulada pela idade⁶⁰.

É difícil prever, na história natural da doença, o início da SAOS em determinado indivíduo. Se por um lado a rigidez arterial aumentada se associa à SAOS, por outro lado

a SAOS pode ser considerada preditora de doença cardiovascular, uma vez que esta ocorre mais frequentemente em doentes com SAOS grave e de longa evolução⁵⁶.

1.8. SAOS, sonolência diurna excessiva e rigidez arterial

A problemática da ausência de sintomatologia em indivíduos com estudos de sono positivos, nomeadamente quando os índices indicam SAOS com gravidade severa ou moderada, não está bem esclarecida.

As recomendações atuais de tratamento da SAOS fundamentam-se na gravidade da patologia, apenas, e incluem consensualmente os casos moderados e graves^{1, 61}.

A recomendação espanhola contempla o início de terapêutica em casos ligeiros com presença de sonolência diurna; e nos assintomáticos, com índice grave, com ou sem doença cardiovascular presente⁶².

Esta estratégia poderá, a médio prazo, ser revista, se tivermos em conta os estudos mais recentes que apontam para a necessidade de diagnóstico precoce (na SAOS de uma forma geral e não apenas nos assintomáticos), admitindo que a terapêutica com CPAP terá menos benefício quando já ocorreram eventos cardiovasculares²⁶.

As questões que se colocam são:

- se indivíduos sem sintomatologia devem ou não serem tratados. Nesse sentido, a identificação de um potencial biomarcador que possa determinar repercussões sistémicas da SAOS seria fundamental, de forma a estratificar o risco e orientar recomendações terapêuticas.
- se os efeitos benéficos do CPAP, observados em doentes sonolentos, são igualmente observados naquele grupo particular.

As duas meta-análises mais recentes sobre apneia obstrutiva do sono e rigidez arterial concluem por uma melhoria significativa de vários índices de rigidez arterial, após tratamento com CPAP^{63, 64}. No entanto, e num total de 20 estudos apenas quatro realizaram a avaliação de VOP-cf.

- Kartali et al. estudaram 38 doentes com SAOS moderada a grave, com sintomatologia sugestiva de SAOS, versus 15 doentes normotensos e sem SAOS (grupo controle). Os doentes incluídos não se encontravam sob qualquer tipo de medicação mas podiam apresentar hipertensão arterial. Apenas os doentes com hipertensão (19 doentes) foram avaliados relativamente a VOP-cf, antes e ao fim de 4 meses de CPAP. Verificou-se melhoria de parâmetros de pressão arterial e VOP-cf⁶⁵.
- Chung et al. estudaram 25 doentes com SAOS grave e sintomáticos, sem comorbilidades graves conhecidas, nomeadamente eventos cardiovasculares, mas que poderiam estar sob medicação antidiabética, para hipertensão arterial ou dislipidemia. No grupo estudado, depois de excluídos os que não aderiram à terapêutica, verificou-se melhoria de rigidez arterial e disfunção endotelial, ao fim de 4 meses de tratamento com CPAP⁵⁹.
- Drager et al. realizaram um estudo randomizado em que 12 doentes do sexo masculino, idade média, com SAOS grave, Epworth médio 14 (4), sem qualquer comorbilidade (incluindo hipertensão arterial e obesidade mórbida), apresentaram melhoria significativa de VOP-CF ao fim de 4 meses de tratamento, quando comparados com 12 indivíduos com SAOS grave, Epworth médio 13 (5), que não fizeram tratamento⁶⁶.
- Litvin et al. documentaram benefícios na rigidez arterial, ao fim 3 semanas de CPAP, em 34 doentes com SAOS grave, hipertensão arterial e aderentes a CPAP⁶⁷.

Não existem muitos estudos realizados em doentes não sonolentos. As associações entre sonolência diurna e hipertensão arterial são mais debatidas, sabendo-se que o efeito de CPAP sobre a pressão arterial é mais significativo em doentes sonolentos do que em doentes não sonolentos. Neste subgrupo os estudos apontam para benefício de tratamento com CPAP, mas apenas em doentes com adesão adequada (habitualmente consideram-se quatro horas por noite, valor médio).

Barbé et al. Investigaram uma coorte de 725 doentes não sonolentos (Epworth<10), com SAOS moderado a grave, durante um período de 4 anos, e não identificaram diferenças

significativas relativamente a incidência de hipertensão arterial e eventos cardiovasculares, exceto naqueles que tinham adesão a CPAP igual ou superior a 4 horas/noite (Barbé et al., 2012)⁶⁸.

O estudo mais conhecido que investigou associações entre SAOS e doença cardiovascular em doentes considerados pouco sintomáticos foi o «Mosaic Trial», com resultados divulgados em vários artigos científicos. Neste estudo controlado e randomizado foram estudados 208 doentes, com Epworth 8.4 (4.1) nos quais se evidenciou melhoria da disfunção endotelial mas não da rigidez arterial (índice de aumento aórtica, Alx). No entanto eram doentes com menos gravidade da SAOS (ODI 9.5 [3.8-17.2]/h, além de que eram permitidas comorbilidades. Verificou-se ainda que esse resultado se mantinha, mesmo no subgrupo de doentes com adesão superior a 4 horas por noite⁶⁹.

Por outro lado, no subgrupo de doentes com Epworth>11 (n= 76) observou-se uma melhoria tendencialmente significativa do risco cardiovascular (medida pelo score utilizado), após 6 meses de CPAP e quando comparados com os doentes que não fizeram tratamento⁷⁰.

O impacto da sonolência diurna sobre a rigidez arterial e risco cardiovascular foi avaliado num estudo realizado na nossa instituição. Foram incluídos 34 doentes consecutivos enviados à consulta de Sono do Hospital de Santa Marta, com o diagnóstico de SAOS moderada a grave e sem comorbilidades significativas. A sonolência diurna foi avaliada pela escala de sonolência de Epworth, e risco cardiovascular. Este estudo confirmou, nos doentes sonolentos, um SAOS mais grave, com hipertensão de difícil controle, mas sem diferenças de risco cardiovascular relativamente aos doentes não sonolentos, avaliando

o SCORE e a VOP-cf. Encontrou-se uma tendência para um aumento da rigidez arterial em relação com a SAOS mais grave, avaliada pelo índice de apneia/hipopneia (IAH) e por parâmetros de oxigenação noturna⁷¹.

2. Hipóteses de trabalho e objetivos

Pretende-se responder às seguintes perguntas:

- São diferentes os valores de velocidade de onda de pulso em doentes com SAOS moderado a grave, sonolentos e não sonolentos?
- A terapêutica da SAOS com CPAP associa-se a redução da velocidade de onda de pulso em doentes não sonolentos, de forma semelhante ao que acontece em doentes sonolentos?

O projeto de investigação teve, como objetivo geral, explorar diferenças na evolução da rigidez arterial em doentes com SAOS, sonolentos e não sonolentos, submetidos a tratamento com CPAP.

Consideraram-se objetivos primários:

- Confirmar a prevalência de velocidade de onda de pulso aumentada num conjunto de doentes com SAOS moderada a grave, mas sem comorbilidades significativas.
- Reavaliar as alterações da rigidez arterial após 4 meses de terapêutica com ventilação não invasiva por pressão positiva contínua (CPAP).
- Comparar os grupos de doentes, sonolentos e não sonolentos, nos vários parâmetros, antes e após terapêutica.

3. Material e Métodos

Foi realizado um estudo prospetivo, incidindo sobre uma população portuguesa, do sexo masculino e com o diagnóstico de SAOS, selecionada de forma aleatória e consecutiva, desde que preenchessem os critérios de inclusão definidos. A amostra populacional foi subdividida em dois grupos de acordo com a escala de sonolência de Epworth.

3.1. Amostragem

Os indivíduos em estudo são doentes que foram referenciados à consulta de Sono do Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Marta, devido a roncopatia ou queixas sugestivas de SAOS.

O estudo teve carácter exploratório e a dimensão da amostra foi de conveniência, limitada pelo número de indivíduos recrutáveis e dispostos a participar, dentro dos limites temporais do processo de doutoramento.

A identificação dos elegíveis, verificação dos critérios de inclusão e exclusão, assim como o convite à participação e obtenção do consentimento esclarecido, foi da responsabilidade do investigador principal.

Critérios de elegibilidade:

- doentes do sexo masculino
- idade inferior a 65 anos
- confirmação de SAOS de grau moderado a grave (IAH>15/h).

Foram critérios de exclusão:

- antecedentes de eventos cardiovasculares;
- doença cardíaca estabelecida para além de hipertensão arterial;
- doença vascular periférica (arterial)

- alcoolismo (>80 g/dia)
- outras doenças crónicas (avaliadas pelo uso crónico de medicação)
- doença pulmonar moderada a grave
- ingestão crónica de hipnóticos
- outros distúrbios de sono (identificados clinicamente).

Foram permitidas algumas comorbilidades, nomeadamente síndrome metabólica. Permitiu-se igualmente medicação anti-hipertensora e tratamento de dislipidemia, mas foram excluídos doentes diabéticos.

Consideraram-se apenas indivíduos do sexo masculino pelas diferenças significativas entre os géneros, em provável relação com fatores hormonais, quanto a prevalência, apresentação clínica, gravidade e fisiopatologia da SAOS.

As alterações degenerativas e pouco reversíveis da parede arterial em indivíduos mais idosos determinaram a sua exclusão, para além de maior número de comorbilidades associadas.

A aceitação de participação no estudo foi formalizada pela assinatura do formulário de consentimento esclarecido.

3.2. Confirmação do diagnóstico de SAOS

O diagnóstico de SAOS é baseado na presença de sintomas sugestivos daquela patologia, com confirmação do diagnóstico por estudo poligráfico de sono tipo 3, ou estudo cardiorrespiratório (Embletta, Broomfield, USA) realizado em ambulatório.

Trata-se de um estudo de sono simplificado relativamente à polissonografia convencional, realizado em ambiente domiciliário. Permite o registo das seguintes variáveis: oximetria de pulso, frequência cardíaca, pressão e fluxo nasal, ruído respiratório, movimentos toracoabdominais, sensor de posição. O relatório do exame

baseia-se na análise visual e computadorizada automática, realizada por técnicos treinados em Sono e segundo as normas AASM 2007⁷².

Na SAOS moderada a grave pode ser utilizado como método diagnóstico, em doentes sem outras patologias de sono e sem comorbilidades médicas major¹².

A apneia foi definida como uma ausência de fluxo oro-nasal por um período igual ou superior a 10 segundos, com persistência de movimentos respiratórios (toraco-abdominais).

A hipopneia foi definida como uma diminuição do fluxo oro-nasal, em pelo menos 50% do fluxo normal com descida da SaO_2 em pelo menos 3% do valor basal (vigília), durante pelo menos 10 segundos; ou presença de um despertar (apenas na polissonografia). Em alternativa pode apresentar redução de 30% do fluxo normal com dessaturação de 4%.

O ODI- Índice de dessaturação de oxigénio – foi definido como o número de dessaturações de SaO_2 igual ou superior a 4%/hora.

3.3. Recolha de dados de caracterização base

Seguindo o protocolo da Consulta de Sono, aos participantes no estudo foi proposta a realização de:

- Consulta de Sono, na qual se realiza a história clínica que confirma a indicação para os estudos subsequentes. O grau de sonolência foi avaliado usando a escala de Epworth. Da mesma forma, investigou-se a presença de comorbilidades e farmacoterapia em curso. Foram recolhidos dados antropométricos, perímetro abdominal e sinais vitais.

Para efeitos deste estudo foi solicitada e autorizada ao RIMAS (Repositório de Instrumentos e Avaliação em Saúde) a aplicação da versão portuguesa do instrumento de medição Escala de Sonolência de Epworth (Anexos).

- Estudo Cardiorrespiratório (sistema Embletta®), técnica de registo ambulatório, que inclui o registo de cânula nasal (pressão e fluxo), movimentos toracoabdominais, oximetria de pulso, eletrocardiograma e sensor de posição corporal. Os estudos foram revistos manualmente, por técnicos com experiência em Sono.
- Avaliação analítica basal: hemograma, ureia, creatinina, ionograma, TGO, TGP, colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, VLDL, LDL, Glucose, Hb1c, T3, T4, TSH.

Para além do protocolo da Consulta de Sono, foi ainda proposta a realização das seguintes técnicas diagnósticas:

- Parâmetros vasculares: avaliação da VOP-cf (Complior®, Colson, Paris).
- Avaliação antropométrica : IMC e perímetro abdominal.
- Tensão Arterial, ECG e MAPA (Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial - SpaceLabs model 90207®, Issaquah, Washington, USA).

As avaliações foram sempre realizadas no período da manhã, sem fumar e sem ingestão prévia de quaisquer estimulantes (chá ou café) ou grandes refeições pelo menos 3 horas antes da avaliação.

A avaliação da VOP-cf foi realizada em posição supina. Os valores foram aferidos ao de pressão arterial (Omron HEM-907XL), medida anteriormente, pelo menos duas vezes em posição sentada e obtidos os valores médios.

A medição da VOP-cf foi realizada a nível da artéria carótida comum direita e artéria femoral comum direita, depois de 10 minutos de repouso em posição supina.

Os exames foram efetuados no Núcleo de Investigação Arterial da consulta de Hipertensão e Dislipidemia da Unidade de Medicina IV do Hospital de Santa Marta, da qual é responsável o Dr. Pedro Marques da Silva.

Os participantes foram classificados em dois grupos principais, em função dos resultados da aplicação da escala de Epworth:

- doentes sonolentos (Epworth>10)
- doentes não sonolentos (Epworth ≤ 10)

Os doentes foram ainda classificados pelo risco metabólico e cardiovascular, de acordo com as recomendações mais recentes. Nesse sentido, considerou-se normotenso o doente que apresentou valores de PA médios, sistólicos e diastólicos dentro da normalidade; e hipertenso se realiza medicação hipertensora, ou apresentou hipertensão arterial por critérios de MAPA⁴⁷. Foi ainda avaliada a presença de dislipidemia, intolerância à glucose e síndrome metabólica⁷³.

Foram excluídos os doentes com diagnóstico de diabetes, já conhecida ou por diagnóstico, após a prova de tolerância oral à glicose.

3.4. Titulação de CPAP e seguimento

De acordo com as recomendações atuais, foi proposta terapêutica com CPAP aos doentes incluídos no estudo. Para esse efeito, procedeu-se a titulação de pressão utilizando um auto-CPAP (ResMed S9, AutoSet, California, USA) durante 3 noites. O valor definitivo de CPAP prescrito correspondeu ao valor médio de pressão que eliminou os eventos respiratórios em 95% do tempo total de sono (P95), desde que não houvesse fuga de via aérea relevante⁷⁴.

Os doentes foram reavaliados mensalmente, para avaliação da melhoria clínica, queixas relativas a via aérea superior, adesão e eficácia da terapêutica. Considerou-se boa resposta à terapêutica, ou efetividade terapêutica, um valor de índice IAH inferior a 10/h e redução superior ou igual a 50% relativamente a valores iniciais⁷⁵.

Considerou-se boa adesão a CPAP, quando se verificou utilização média superior a 4 horas por noite.

3.5. Desenho do estudo

Em acordo com o protocolo da consulta foi proposta, ao fim de 4 meses de terapêutica, a seguinte reavaliação:

- Avaliação clínica (escala de Epworth);
- Avaliação analítica: Hemograma, ureia, creatinina, ionograma, TGO, TGP, colesterol total, triglicéridos, HDL colesterol, VLDL, LDL, Glucose, Hb1c.
- Avaliação da adesão ao CPAP (uso superior a 4h/dia), através da leitura do cartão de memória do equipamento.
- Avaliação da efetividade da terapêutica.

Aos participantes na fase terapêutica foi ainda proposto a realização de:

- Parâmetros vasculares: avaliação da velocidade de onda de pulso (VOP), carotídeo femoral e carotídeo radial.

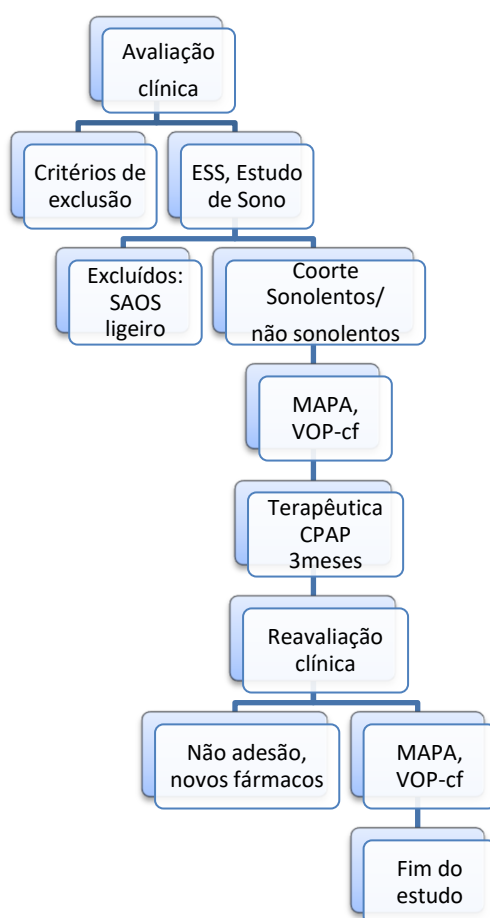


Fig. 2 – Desenho do estudo

Foram analisados separadamente doentes com perda significativa de peso (superior a 5%), e aqueles em que houve introdução de novos fármacos ou patologias de novo. Foram excluídos do estudo os doentes que não apresentaram adesão adequada a CPAP, tal como aqueles em que não se verificou efetividade terapêutica (Fig. 2).

Trata-se de um estudo prospetivo de coorte. Por razões éticas não foi incluído um grupo controle com randomização subsequente. Foi realizado um estudo exploratório, em que a análise de regressão univariável permitiu explorar associações entre exposições e resultados. Neste estudo cada doente é controlo de si próprio ao longo do tempo.

3.6. Análise estatística

Os resultados deste estudo são apresentados como média (desvio-padrão) - variáveis contínuas, ou como percentagens- variáveis categóricas.

Para comparar as características dos doentes antes e depois de CPAP, o teste de Wilcoxon signed rank e o teste de McNemar foram utilizados. Nesta análise, variáveis demográficas, parâmetros de estudo de sono, análises sanguíneas e parâmetros vasculares foram utilizados. Para avaliar as alterações de VOP-cf antes e após terapêutica com CPAP, foi realizada análise de regressão utilizando modelos lineares generalizados de efeitos mistos.

Para todos os testes efetuados estabeleceu-se o nível de significância em 5%. Todos os resultados estatísticos foram obtidos com o programa estatístico SPSS 17.0.

A publicação do protocolo de investigação em si próprio é, atualmente, prática corrente nas publicações científicas. Impede a duplicação de esforços na área em estudo, permite uma descrição mais cuidada da metodologia utilizada e permite uma eventual colaboração alargada. Permitir a exposição e a discussão do trabalho de

investigação em curso, por revisores clínicos independentes. Nesse sentido uma definição operacional detalhada, assim como a descrição de objetivos primários e secundários pode encontrar-se em BMJ Open 2016; 6(7): e011385 ⁷⁶.

O presente estudo foi autorizado pela Comissão de Ética do Centro Hospitalar de Lisboa Central (ref. 84/2012) e pela Comissão de Ética da NOVA Medical School (nr.36/2014/CEFCM).

Foi ainda registado em clinicaltrials.com - ClinicalTrials.gov: NCT02273089- com a designação «STIFFSLEEP».

Foi ainda solicitada, e concedida, autorização para a realização deste estudo por parte da Comissão Nacional de Proteção de Dados- autorização nº 10361/2015.

4. Resultados

4.1. Avaliação basal

Foram recrutados para este estudo 42 doentes com SAOS moderada a grave, dos quais 3 recusaram tratamento com CPAP e 5 foram excluídos da avaliação final por má adesão.

A coorte final incluiu 34 doentes, 13 (38.2%) sonolentos, 19 (55.9%) com SAOS moderado e 15 com SAOS grave. As características clínicas dos doentes e resultados do estudo poligráfico de sono estão assinaladas na Tabela 1.

A maioria dos doentes (27; 79.4%) eram hipertensos; 6/27 (22.2%) sem terapêutica anti-hipertensora e 21/27 (77.8%) medicados. Em 14/27 (51.9%) doentes verificou-se hipertensão não controlada; 10/21 (47.6%) estavam sob monoterapia, 7/21 (33.3%) e 4/21 (19%) estavam sob dois ou três fármacos anti-hipertensores, respectivamente. A dislipidemia foi muito prevalente (82.4%), assim como a síndrome metabólica (61.8%). Não se verificaram diferenças significativas relativas a VOP-cf entre doentes sonolentos e não sonolentos, ou entre doentes moderados e graves.

4.2. Efeitos da terapêutica com CPAP

Ao fim de 4 meses de terapêutica com CPAP, verificou-se uma redução significativa dos valores de escala de sonolência de Epworth (Epworth) ($p \leq 0.001$). Verificou-se igualmente uma redução significativa de IAH ($p \leq 0.001$) (Tabela 1), com adesão a CPAP de 5.7 (1.1) horas, e pressão média de 9.3 (0.2) mm Hg.

Verificou-se melhoria de alguns parâmetros metabólicos, incluindo o colesterol total ($p=0.021$) e LDL-colesterol ($p=0.031$).

Tabela 1 – Dados clínicos e demográficos dos doentes antes e depois de CPAP (n=34).

Variáveis	Antes de CPAP	Depois de CPAP	p
Idade	55.2 (7.9)	-	-
IMC	31.2 (4.1)	31.3 (4.0)	0.901
Tabagismo	7 (20.6)	-	-
ESE >10	8.4 (4.3)	4.8 (2.7)	<0.001*
IAH (eventos/h)	35.2 (18.8)	2.6 (2.3)	<0.001
ODI (eventos/h)	25.5 (20.0)	-	-
SaO ₂ média (%)	92.1 (2.1)	-	-
SaO ₂ mínima (%)	79.8 (8.5)	-	-
SaO ₂ <90% (%)	17.7 (18.5)	-	-
Colesterol total, mg/dl	198.2 (32.9)	187.4 (36.0)	0.021
HDL-colesterol, mg/dl	44.3 (10.3)	44.5 (11.0)	0.678
LDL-colesterol, mg/dl	131.0 (29.4)	121.5 (30.8)	0.031
Triglicerídeos, mg/dl	137.9 (51.0)	126.6 (59.6)	0.124
Glucose, mg/dl	98.7 (12.8)	98.2 (11.7)	0.924
HbA1c, %	5.7 (0.4)	5.8 (0.4)	0.064
PAS 24h (mm Hg)	129.8 (10.5)	128.0 (10.3)	0.287
PAD 24h (mm Hg)	82.4 (7.1)	79.2 (6.4)	0.004
Pressão de pulso (mm Hg)	47.4 (7.3)	48.8 (8.1)	0.050
PAM 24h (mm Hg)	97.4 (7.9)	94.9 (7.2)	0.030
PAS diurna (mm Hg)	133.3 (10.5)	131.2 (10.9)	0.214
PAD diurna (mm Hg)	85.4 (7.3)	81.6 (6.9)	0.001
PAS noturna (mm Hg)	117.9 (12.6)	116.4 (9.5)	0.363
PAD noturna (mm Hg)	72.1 (9.1)	70.1 (5.9)	0.169
Hipertensão n (%)	27 (79.4)	25 (73.5)	0.500*
Anti-hipertensores, n (%)	21 (61.8)	-	-
Dislipidemia n (%)	28 (82.4)	24 (70.6)	0.125*
Fármacos antidislipidémicos n (%)	14 (41.2)	-	-
S. metabólica n (%)	21 (61.8)	20 (58.8)	1.000*
VOP-cf (m/s)	12.3 (2.3)	11.7 (1.8)	0.086

Resultados expressos como médias (desvio padrão); *valor p obtido pelo teste de McNemar; restantes valores p obtidos pelo teste Wilcoxon rank exact test. CPAP- pressão positiva contínua nas vias aéreas; IMC- Índice de Massa Corporal; ESE-Escala de Sonolência de Epworth; IAH- Índice de apneia/hipopneia; ODI- Índice de Dessaturação de O₂; HbA1c-hemoglobina glicada; PAS- Pressão Arterial Sistólica; PAD- Pressão Arterial Diastólica; PAM- pressão arterial média; VOP-cf – velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Tabela 2 – Análise de regressão univariável para VOP-cf

Variáveis	Coefficiente estimado (IC95%)	p
Tempo	-0.52 (-1.06; 0.02)	0.057
Idade	0.11 (0.04; 0.02)	0.002
IMC	0.01 (-0.14; 0.17)	0.899
Tabagismo	-0.47 (-2.05; 1.11)	0.561
ESE	0.13 (0.04; 0.23)	0.004
ESE >10	-0.15 (-1.47; 1.17)	0.822
IAH (eventos/h)	0.01 (-0.03; 0.04)	0.725
ODI (eventos/h)	0.01 (-0.03; 0.04)	0.705
SaO ₂ média (%)	-0.06 (-0.37; 0.26)	0.730
SaO ₂ mínima (%)	0.04 (-0.04; 0.11)	0.366
SaO ₂ <90% (%)	-0.002 (-0.04; 0.03)	0.917
Adesão a CPAP (h)	-0.09 (-0.67; 0.48)	0.752
Colesterol total, mg/dl	-0.002 (-0.02; 0.02)	0.794
HDL colesterol, mg/dl	-0.05 (-0.10; 0.01)	0.127
LDL colesterol, mg/dl	-0.01 (-0.03; 0.01)	0.554
Triglicerídeos, mg/dl	0.01 (-0.00; 0.02)	0.168
Glucose, mg/dl	0.02 (-0.01; 0.05)	0.229
HbA1c, %	0.41 (-0.076; 1.59)	0.490
PAS 24h (mm Hg)	0.09 (0.04; 0.14)	<0.001
PAD 24h (mm Hg)	0.05 (-0.01; 0.12)	0.109
Pressão de pulso (mm Hg)	0.15 (0.08; 0.21)	<0.001
PAM 24h (mm Hg)	0.04 (-0.02; 0.10)	0.224
PAS diurna (mm Hg)	0.09 (0.04; 0.13)	<0.001
PAD diurna (mm Hg)	0.04 (0.02; 0.11)	0.167
PAS noturna (mm Hg)	0.07 (0.03; 0.11)	0.002
PAD noturna (mm Hg)	0.05 (-0.01; 0.11)	0.109
Hipertensão	1.29 (-0.24; 2.81)	0.099
Anti-hipertensores	1.37 (0.13; 2.61)	0.030
Dislipidemia	0.49 (-1.19; 2.17)	0.569
Fármacos antidislipidemicos	0.22 (-1.09; 1.52)	0.745
Síndrome metabólica	1.44 (0.18; 2.70)	0.025

CPAP-pressão positiva contínua nas vias aéreas; IMC- Índice de Massa Corporal; ESE-Escala de Sonolência de Epworth; IAH- Índice de apneia/hipopneia; ODI- Índice de Dessaturação de oxigénio; SaO₂-arterial oxygen saturation; HbA1c- hemoglobina glicada; PAS- Pressão Arterial Sistólica; PAD- Pressão Arterial Diastólica; PAM- Pressão Arterial Média; VOP-cf – velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral. Valor «p» obtido por modelos de regressão linear mistos.

Observou-se também melhoria de parâmetros de pressão arterial, com uma redução significativa da pressão diastólica média de 24h ($p=0.04$), pressão diastólica diurna ($p=0.001$), e pressão arterial média de 24 horas ($p=0.030$), além de um aumento da pressão de pulso ($p=0.050$). A prevalência de doentes com padrão «não dipper» no MAPA alterou-se de 7 (20.6%) para 5 (14.7%), sem significado estatístico ($p=0.500$).

Por fim, verificou-se uma tendência para uma redução dos valores de VOP-cf ($p=0.086$) (Tabela 1). A prevalência de doentes com valores normais de rigidez arterial (VOP-cf $<10\text{m/s}$) aumentou de 5/34 (14.7%) para 9/34 (26.5%) doentes, não sendo significativo ($p=0.289$).

4.3. Parâmetros relacionados com a VOP-cf

Na análise univariada observou-se uma associação entre a idade, a escala de Epworth, pressão sistólica média de 24h, pressão sistólica diurna, pressão sistólica noturna, pressão de pulso, o uso de fármacos anti-hipertensores e a presença de síndrome metabólica com valores mais elevados de VOP-cf (Tabela 2).

Table 3 – Análise de regressão multivariável para VOP-cf

Variáveis	Coefficiente estimado (IC 95%)	Valor p
Idade	0.07 (0.01; 0.13)	0.015
Tempo	-0.24 (-0.89; 0.41)	0.470
Pressão de pulso (mm Hg)	0.16 (0.10; 0.21)	<0.001
ESE >10	1.23 (0.18; 2.27)	0.022
Tempo \times ESE*	-1.07 (-2.05; -0.09)	0.033

ESE- Escala de sonolência de Epworth; *termo de interação entre o grupo ESE e o tempo (definido por dois momentos de avaliação: antes e após CPAP); valores «p» obtidos por modelos de regressão linear de efeitos mistos.

Comparando o grupo de doentes com síndrome metabólica com os que não tinham, verificou-se uma prevalência de hipertensão arterial mais elevada ($p=0.004$), assim

como de fármacos anti-hipertensores ($p < 0.001$). Os níveis de triglicerídeos ($p = 0.002$) e de glucose ($p = 0.003$) eram mais elevados, mas observaram-se valores mais baixos de HDL-colesterol ($p = 0.004$) e SaO₂ média ($p = 0.002$).

Observou-se ainda que o grupo de doentes com síndrome metabólica apresentou valores mais elevados de VOP-cf do que os que não tinham, tanto a nível basal ($p = 0.04$) como após CPAP ($p = 0.04$).

Os resultados do modelo de regressão multivariável mostraram uma associação entre o grupo de Epworth e a VOP-cf, ajustados para a idade, pressão de pulso e tempo.

O modelo final de regressão linear misto (Tabela 3), tendo em conta o coeficiente estimado do termo de interação, mostrou um efeito de CPAP diferente nos dois grupos de doentes, com uma redução mais significativa de VOP-cf nos doentes sonolentos (1.31m/s) do que nos não sonolentos (0.24m/s). Relativamente ao grupo de Epworth, e ainda tendo em conta o coeficiente estimado do termo de interação, verificou-se uma

maior diferença de VOP-cf a nível basal e entre os dois grupos (2.30m/s), comparado com a diferença observada 4 meses depois (1.23m/s) (Fig. 3).

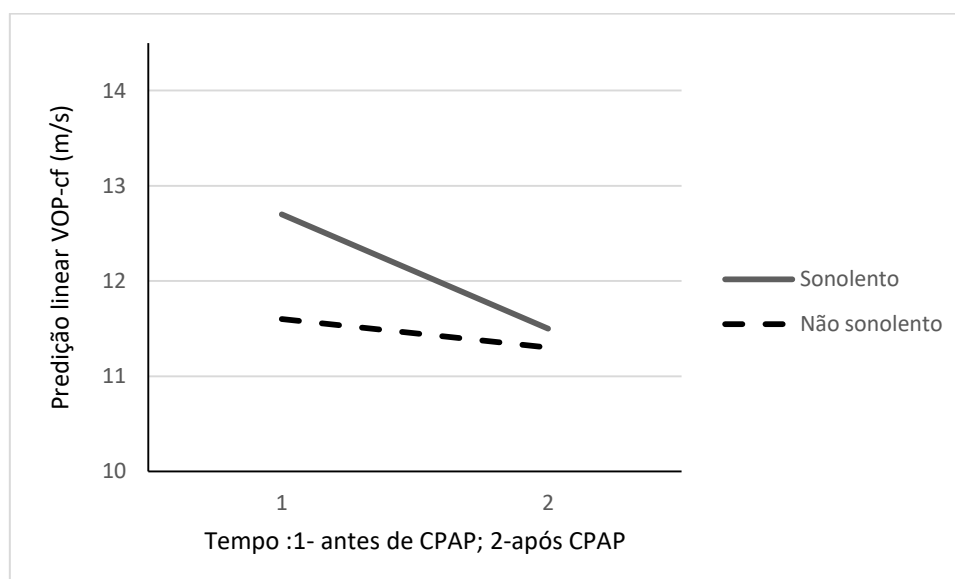


Fig. 3 Interação entre o grupo de Epworth e o tempo, relativamente aos valores de VOP-cf.

Verificou-se ainda que, por cada aumento de um ano de idade, ocorre um aumento médio de VOP-cf de 0.07 m/s, e por cada aumento da pressão de pulso de 1 mm Hg se verifica um aumento médio de VOP-cf de 0.16m/s.

Não se verificou associação entre os parâmetros de estudo de sono e a VOP-cf ou Δ VOP-cf, embora o valor de SaO₂ mínimo estivesse associado inversamente às alterações de VOP-cf ($r=-0.34$; $p=0.049$).

4.4. Análise estratificada de doentes sonolentos e não sonolentos

A nível basal, os indivíduos sonolentos apresentaram valores de IAH mais elevados do que os não sonolentos, com 44.8 (19)/h vs 29.7 (15.7)/h ($p=0.018$). Não se encontraram diferenças entre os grupos relativamente a idade, IMC, ou parâmetros metabólicos. Também não se observaram diferenças entre a prevalência de hipertensão arterial, anti-hipertensores ou fármacos antilipídicos (Tabela 4).

Após 4 meses de terapêutica com CPAP, verificou-se uma redução significativa dos valores de VOP-cf nos doentes sonolentos ($p=0.012$), enquanto que nos não sonolentos a diferença não foi significativa ($p=0.779$).

Nos doentes não sonolentos, a redução de VOP-cf após CPAP associou-se apenas à pressão de pulso, (0.08 m/s; IC 95%: 0.01; 0.15, $p=0.034$) (Tabela 5).

Verificou-se ainda uma associação tendencialmente significativa entre as alterações de VOP-cf e os triglicéridos (0.01m/s; IC 95%: -0.00; 0.03, $p=0.080$), e com a presença de fármacos antilipídicos (1,23 m/s; IC 95%: -0.09; 2.56, $p=0.066$).

Tabela 4 – Características clínicas e demográficas dos doentes, antes e depois de CPAP, por grupo ESE.

Variáveis	Sonolentos (n=13)		Não sonolentos (n=21)	
	Antes de CPAP	Depois de CPAP	Antes de CPAP	Depois de CPAP
Idade	55.08 (6.2)	-	55.19 (9.0)	-
IMC	31.5 (3.6)	31.1 (3.4)	31.1 (4.4)	31.3 (4.5)
Tabagismo, n (%)	2 (15.3%)	-	5 (23.8%)	-
ESE [#]	13 (1.8) [*]	5.9 (3.3) [*]	5.5 (2.4) [*]	4.1 (2.0) [*]
IAH (eventos/h) [#]	44.8 (19.0) [*]	4.0 (3.0) [*]	29.7 (15.7) [*]	1.9 (1.2) [*]
ODI (eventos/h) [#]	35.8 (21.4)	-	19.2 (16.6)	-
SaO ₂ média (%)	91.2 (2.4)	-	92.6 (1.7)	-
SaO ₂ mínima (%) [#]	71 (7.6)	-	77.1 (8.3)	-
SaO ₂ <90% (%) [#]	26.9 (22.8)	-	12.1 (12.7)	-
Colesterol total, mg/dl	199.4 (34.0)	188.4 (42.5)	200.5 (34.3)	186.5 (30.5)
HDL-colesterol, mg/dl	44.7 (12.0)	44.8 (12.1)	44.0 (9.1)	44.3 (10.3)
LDL-colesterol, mg/dl	128.3 (31.6)	122.5 (33.1)	135.4 (28.6) [*]	120.6 (30.0) [*]
Triglicerídeos, mg/dl	117.7 (37.7)	120.1 (64.4)	154.3 (56.0)	132.1 (56.9)
Glucose, mg/dl	101.4 (11.8)	97.2 (13.9)	96.8 (13.1)	98.9 (10.2)
HbA1c, %	5.7 (0.4)	5.9 (0.4)	5.7 (0.4)	5.8 (0.3)
PAS 24h (mm Hg)	128.8 (9.8)	125.0 (9.2)	130.6 (11.2)	130.3 (10.8)
PAD 24h (mm Hg)	83.7 (7.7) [*]	78.7 (5.9) [*]	81.5 (6.7)	79.6 (6.9)
Pressão de pulso (mm Hg)	45.2 (4.6)	46.3 (6.9)	49.1 (8.6)	50.7 (8.7)
PAM 24h (mm Hg)	97.9 (8.5) [*]	92.8 (6.4) [*]	97.1 (7.6)	96.4 (7.5)
PAS diurna (mm Hg)	133.3 (9.4)	127.6 (9.5)	134.8 (11.6)	133.9 (11.3)
PAD diurna (mm Hg)	86.5 (7.8) [*]	80.9 (6.4) [*]	84.5 (7.1) [*]	82.1 (7.4) [*]
PAS noturna (mm Hg)	117.8 (11.9)	116.7 (9.5)	118.0 (13.4)	116.1 (9.8)
PAD noturna (mm Hg)	74.1 (9.2)	71.0 (5.7)	70.7 (9.1)	69.4 (6.2)
Hipertensão, n (%)	11 (84.6%)	-	16 (76.2%)	-
Anti-hipertensores, n (%)	8 (61.5%)	-	13 (61.9%)	-
Dislipidemia, n (%)	11(84.6%)	-	17 (81.0%)	-
Fármacos antidislipidémicos, n (%)	5 (38.5%)	-	9 (42.9%)	-
Síndrome metabólica n (%)	8 (61.5%)	-	14 (66.7%)	-
VOP-cf (m/s)	12.5 (1.9) ^{*§}	11.3 (1.6) [*]	12.1 (2.6) [£]	12.04 (2.0)

Resultados expressos como média (desvio padrão); ESE-Escala de Sonolência de Epworth; IAH- índice de apnea/hipopneia; ODI-índice de dessaturação de O₂; SaO₂-saturação arterial de oxigénio; SaO₂<90%-tempo inferior a 90%; PAS-pressão arterial sistólica; PAD- pressão arterial diastólica; Diurna; N-noturna; VOP-cf- velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral; [#]p<0.05 comparação entre doentes sonolentos e não sonolentos, basal (teste de Mann-Whitney); ^{*}p<0.05 comparação antes e depois de CPAP, em cada grupo (Wilcoxon signed rank test), para VOP-cf (m/s): §p=0.012; £p=0.779, no grupo de doentes sonolentos e não sonolentos, respectivamente.

Tabela 5 – Análise de regressão univariável, identificando associações entre variáveis e Δ VOP-cf, em doentes não sonolentos

Variáveis	Coefficiente estimado (IC 95%)	Valor p
Age	0.00 (-0.08; 0.08)	0.999
BMI	-0.04 (-0.21; 0.12)	0.590
Tabagismo	0.30 (-1.38; 1.98)	0.713
IAH (eventos/h)	-0.01 (-0.05; 0.04)	0.752
ODI (eventos/h)	0.01 (-0.04; 0.05)	0.667
SaO ₂ média (%)	-0.14 (-0.56; 0.28)	0.499
SaO ₂ mínima (%)	-0.05 (-0.14; 0.03)	0.206
SaO ₂ <90% (%)	0.01 (-0.05; 0.07)	0.744
Pressão de CPAP (mm Hg)	0.26 (-0.33 0.86)	0.368
Colesterol total, mg/dl	-0.02 (-0.04; 0.01)	0.276
HDL-colesterol, mg/dl	-0.02 (-0.13; 0.08)	0.632
LDL-colesterol, mg/dl	-0.02 (-0.05; 0.01)	0.203
Triglicerídeos, mg/dl	0.01 (-0.00; 0.03)	0.080
Glucose, mg/dl	-0.02 (-0.05; 0.01)	0.223
HbA1c, %	-0.56 (-2.60; 1.47)	0.562
PAS 24h (mm Hg)	0.04 (-0.02; 0.10)	0.177
PAD 24h (mm Hg)	-0.02 (-0.13; 0.09)	0.761
Pressão de Pulso (mm Hg)	0.08 (0.01; 0.15)	0.034
PAS diurna (mm Hg)	0.05 (-0.01; 0.11)	0.118
PAD diurna (mm Hg)	0.02 (-0.08; 0.12)	0.691
PAS noturna (mm Hg)	0.02 (-0.04; 0.08)	0.514
PAD noturna (mm Hg)	-0.02 (-0.10; 0.07)	0.671
Hipertensão, n (%)	-0.41 (-2.08; 1.27)	0.619
Anti-hipertensores, n (%)	0.32 (-1.16; 1.79)	0.657
Dislipidemia, n (%)	0.74 (-1.06; 2.53)	0.402
Fármacos antidislipidémicos, n (%)	1.23 (-0.09; 2.56)	0.066
Síndrome metabólica	0.04 (-1.48; 1.57)	0.954

IAH-Índice de apneia/hipopneia; ODI-índice de dessaturação de oxigénio; SaO₂-Saturação arterial de oxigénio; SaO₂<90%-tempo inferior a 90%; HDL-high density lipoprotein; LDL-low density lipoprotein; PAS – pressão arterial sistólica; PAD – pressão arterial diastólica; Δ VOP-cf- alteração de VOP-cf (Δ VOP-cf = VOP-cf antes de CPAP- VOP-cf depois de CPAP); VOP-cf -velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral.

Atendendo a que se identificou uma associação entre o grupo de Epworth e o tempo, realizou-se ainda uma análise estratificada para investigar potenciais associações entre variáveis e alteração de VOP-cf entre a avaliação basal e após CPAP. Foi realizada regressão linear múltipla, apenas no grupo de doentes não sonolentos, revelando que valores mais elevados de pressão de pulso se associaram a reduções mais significativas de VOP-cf, e valores mais elevados de LDL-colesterol se associaram inversamente com as variações de VOP-cf (Tabela 6).

Tabela 6 – Resultados do modelo multivariável correspondente a Δ VOP-cf entre 21 doentes não sonolentos

Variáveis	Coefficiente estimado (IC 95%)	Valor p
Pressão de pulso (mm Hg)	0.13 (0.07; 0.19)	0.001
LDL-colesterol (mm Hg)	-0.03 (-0.05; -0.01)	0.015

Δ VOP-cf = VOP-cf antes de CPAP- VOP-cf depois de CPAP

Modelo ajustado $R^2 = 0.71$.

5. Discussão Geral e Conclusões

5.1. Discussão Geral

Este estudo é o primeiro a identificar características de doentes com SAOS, sonolentos e não sonolentos, que possam justificar os diferentes efeitos do CPAP sobre a rigidez arterial.

Selecionando uma coorte de doentes do sexo masculino, com SAOS moderado a grave e sem grande número de comorbilidades associadas, encontrámos um grupo de indivíduos com elevada prevalência de hipertensão arterial, dislipidemia e síndrome metabólica.

Ao fim de 4 meses de terapêutica com CPAP verificou-se uma melhoria de pressão arterial diastólica média de 24h, pressão diastólica diurna, e dos níveis de colesterol total. A idade e os valores de pressão arterial sistólica foram variáveis que se associaram a VOP-cf, como esperado, mas a sonolência diurna também foi detetada.

Da análise multivariável, resulta que é possível que os dois grupos de doentes se comportam de forma diferente, sob terapêutica com CPAP. De fato, no modelo final, a sonolência foi uma variável independente determinante no decréscimo de VOP-cf ($p=0.33$ para interação com o tempo), ajustada para o tempo, idade e pressão de pulso.

Analisando o sub-grupo de doentes não sonolentos, valores elevados de pressão de pulso e valores mais baixos de LDL-colesterol foram preditivos de uma maior redução de VOP-cf, num modelo em que 71% da variabilidade de VOP-cf é explicada por aquelas variáveis independentes.

Como pontos fortes deste estudo aponta-se o uso de marcadores standardizados de doença vascular (VOP-cf), e a avaliação de doentes aderentes a CPAP.

Identificam-se pelo menos duas meta-análises^{63,64} que concluem por uma redução de rigidez arterial após terapêutica com CPAP, na SAOS, e em doentes hipertensos com SAOS. No entanto e entre os estudos citados, apenas 4 avaliaram o efeito da VOP-cf.

O efeito do CPAP sobre a rigidez arterial está bem descrito em estudos com populações altamente selecionadas, incluindo doentes muito graves e mais jovens^{66, 67} do que os incluídos neste estudo, ou menos obesos⁵⁹, dado que, dessa forma, são menores as comorbilidades, nomeadamente a hipertensão. Além disso, nesses estudos os doentes eram sobretudo muito sintomáticos ou sonolentos.

Kohler et al. estudaram 208 doentes «pouco sintomáticos», com Epworth 8.4(4), e observaram que, ao fim de 6 meses, a rigidez arterial não melhorou (medida pelo índice Aix, Índice de Aumentação), quando comparados com o grupo controle⁶⁹. Note-se que, naquele estudo, os doentes incluídos apresentavam uma SAOS menos grave do que neste estudo, e uma adesão média a CPAP de 2.8horas/noite. No entanto, no subgrupo de doentes com maior adesão também não houve melhoria significativa da rigidez arterial.

De alguma forma em contraste com estes resultados, e numa das meta-análises citadas, foram investigados potenciais modificadores de efeito da terapêutica com CPAP sobre a rigidez arterial, mas a variável sonolência não teve significado estatístico⁶³.

Admitimos que o papel da sonolência diurna e a utilidade da VOP-cf como potencial biomarcador de resposta a CPAP poderá ser mais fácil de definir na população com o fenótipo definido neste estudo - idade inferior a 60 anos, sem grande número de comorbilidades, mas muito prevalente no meio clínico.

Relativamente à melhoria do perfil lipídico, os nossos resultados estão de acordo com a meta-análise de Nadeem et al. A terapêutica com CPAP parece melhorar a dislipidemia, apesar de não se verificar melhoria do HDL-colesterol como descrito naquele estudo⁷⁷.

A Síndrome metabólica associou-se a valores mais elevados de VOP-cf, mas não foi incluída, como variável independente, no modelo de regressão múltipla. Doentes com síndrome metabólica apresentaram valores mais elevados de VOP-cf, tanto a nível basal como após CPAP, além de, como grupo, apresentarem uma OSA mais grave definida por valores médios de SaO_2 mais baixos. De facto, sabe-se que a síndrome metabólica é um fator aditivo para a lesão da parede arterial e que, apenas em populações muito selecionadas é possível demonstrar uma redução de alguns componentes da síndrome ou da sua prevalência⁷⁸.

Drager et al. estudaram o mesmo assunto de forma inversa. Investigaram 99 doentes consecutivos seguidos numa Unidade de Hipertensão. Identificaram 56% de doentes com SAOS. Como fatores preditores de SAOS em doentes com hipertensão arterial foram identificados o alto de risco para SAOS (avaliado pelo questionário de Berlim), a idade e a síndrome metabólica. Nos doentes com hipertensão arterial, a síndrome metabólica parece ser um importante marcador de SAOS⁷⁹.

Observámos, entre as variáveis selecionadas, que a pressão de pulso se associou positivamente com os valores de VOP-cf, tal como parâmetros de pressão arterial sistólica. Na análise dos doentes não sonolentos, a pressão de pulso foi preditiva de uma maior redução de VOP-cf, enquanto as outras variáveis relativas à pressão arterial foram excluídas.

A estreita associação entre a pressão de pulso e variações de VOP-cf é muito interessante porque, provavelmente, se relaciona com o envelhecimento vascular precoce que ocorre nos doentes com SAOS.

Existe uma associação mais forte entre VOP-cf e pressão de pulso do que com outros parâmetros hemodinâmicos relativos a pressão arterial, e esta ligação ocorre sobretudo a partir dos 60 anos em diante.

Na SAOS, observou-se que valores de pressão de pulso mais elevados previamente a terapêutica com CPAP foram preditivos de maior benefício daquela terapêutica sobre

a pressão arterial, e novamente com associação mais forte relativamente a outros parâmetros de pressão arterial⁸⁰.

No grupo de doentes sonolentos e, ajustado para a idade e para a pressão de pulso, observou-se uma redução de VOP-cf de 1.31 m/s após terapêutica com CPAP. Nos não sonolentos a redução foi de 0.24m/s. Este ponto é relevante, sobretudo em relação ao primeiro grupo. Isto porque se sabe que um aumento de VOP-cf de 1m/s corresponde, por sua vez, a um aumento – ajustado para idade, género e outros fatores de risco cardiovascular– de 14%, 15% e 15% de eventos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e mortalidade por todas as causas, respectivamente⁸¹.

Doentes com sonolência diurna tendem a apresentar uma SAOS mais grave¹⁶, e a gravidade da SAOS poderia influenciar, em princípio, os efeitos do CPAP. Neste estudo, os doentes com sonolência diurna apresentaram valores mais elevados de IAH, ODI e $\text{SaO}_2 < 90\%$ do que os doentes não sonolentos. No entanto, não se encontrou associação entre os parâmetros de estudo de sono e alterações de VOP-cf após CPAP, nem foram preditivos de uma maior redução de VOP-cf no grupo de doentes não sonolentos.

A importância da sonolência diurna como variável independente já foi estudada em estudos realizados em doentes hipertensos com SAOS⁸². O CPAP leva a uma redução significativa da pressão arterial, nos doentes com SAOS, embora com pouca repercussão na avaliação global do doente⁸³. Quando doentes não sintomáticos são avaliados, observa-se uma redução de pressão arterial diastólica de menos de 1 mm Hg nos doentes com adesão adequada ao CPAP, o que, novamente, pode ser significativo mas com significado clínico discutível⁸⁴.

A sonolência diurna foi também identificada como variável independente preditora de maior redução de pressão arterial em doentes com SAOS sob CPAP⁴⁰.

No nosso estudo, o grupo de doentes não sonolentos apresentou uma adesão média de 5.9 (0.22) horas, com uma redução significativa de 2.4 mm Hg na pressão diastólica diurna.

Relativamente aos mecanismos envolvidos na fisiopatologia da sonolência diurna, alguns estudos sugeriram que pode estar relacionado ou ser consequente à fragmentação de sono^{19,20}, enquanto outros encontraram uma associação entre hipoxemia noturna²¹ e alterações produzidas pela hipoxia intermitente.

Sabe-se que a sonolência diurna está relacionada com a inflamação sistémica associada à disrupção de sono (fragmentação de sono e despertares), mas também se relaciona com a gravidade da dessaturação noturna, que parece ser a principal característica pró-aterogénica da SAOS³².

Portanto, a sonolência diurna parece de alguma forma representar o efeito global da gravidade da SAOS.

De forma interessante, um estudo recente documentou, em 58 doentes com SAOS, que a sonolência diurna, avaliada agora por medidas objetivas (teste de latência múltipla), se associou a níveis mais elevados de interleucina 6 (indutora de sonolência/cansaço) e níveis mais baixos de cortisol (induz a vigília e o despertar). A concordância entre as medidas subjetivas (escala de Epworth) e objetivas foi razoável mas não houve associação entre valores mais elevados de Epworth e a interleucina 6 nem com os níveis de cortisol⁸⁵.

5.2. Limitações do estudo

Este estudo apresentou, como principal limitação, a dificuldade em recrutar doentes e consequentemente o número reduzido de doentes da amostra. Dado que não se incluiu um grupo controle, trata-se sobretudo de um estudo exploratório e gerador de hipóteses, o que de resto corresponde aos objetivos iniciais.

Os resultados são limitados ao sexo masculino. Não foi avaliada a SAOS ligeira, nem doentes mais idosos ou com comorbilidades associadas.

O recurso a polissonografia em vez da poligrafia de sono permitiria uma investigação mais completa de associações entre variáveis do estudo de sono (variáveis neurofisiológicas, alterações da estrutura de sono) e a rigidez arterial, embora, provavelmente, não interferisse no resultado final.

Embora os doentes fossem separados em dois grupos de acordo com a escala de Epworth, convém referir que a amostra populacional do grupo não sonolento não é constituída por indivíduos verdadeiramente assintomáticos. Todos os doentes recorreram a uma consulta de Sono com queixas específicas de roncopatia ou outras.

5.3. Conclusões

Através deste estudo e nesta amostra foi possível concluir a avaliação de uma coorte de doentes do sexo masculino enviados à consulta de Sono, com queixas sugestivas de apneia de sono e sem comorbilidades significativas e nos quais se veio a confirmar uma SAOS moderada a grave. Neste grupo de doentes a velocidade de onda de pulso, depende essencialmente da idade, das alterações da pressão arterial expressas pela pressão de pulso, e da presença de sonolência diurna. Os doentes sonolentos apresentaram uma redução de VOP-cf, após 4 meses de CPAP e em doentes com adesão adequada, ajustada para os restantes fatores (idade e pressão de pulso). Na análise estratificada de doentes não sonolentos, os valores basais de pressão de pulso e LDL-colesterol foram fatores preditivos independentes de uma maior redução de VOP-cf após CPAP.

São necessários mais estudos para confirmar a indicação da VOP-cf como biomarcador de resposta à terapêutica com CPAP na SAOS, em doentes com sonolência diurna e adesão adequada ao tratamento.

Por fim e relativamente às hipóteses por nós colocadas inicialmente:

- São diferentes os valores de velocidade de onda de pulso em doentes com SAOS moderado a grave, sonolentos e não sonolentos?

A maioria dos doentes estudados (85%) apresentaram rigidez arterial aumentada. Embora não se encontrassem diferenças significativas entre doentes sonolentos e não sonolentos, relativamente aos valores de rigidez arterial expressos pela VOP-cf, a análise univariável permitiu identificar uma associação entre a VOP-cf e a sonolência diurna, expressa pela escala de Epworth. Salienta-se a elevada prevalência (61.8%) de doentes com hipertensão não controlada ou por diagnosticar.

- A terapêutica da SAOS com CPAP associa-se a redução da velocidade de onda de pulso em doentes não sonolentos, de forma semelhante ao que acontece em doentes sonolentos?

É possível concluir que o efeito de CPAP em doentes com SAOS moderado a grave, do sexo masculino e com adesão adequada à terapêutica, é diferente em doentes com e sem sonolência diurna, com uma maior expressão no primeiro grupo. Nos doentes não sonolentos a resposta a CPAP foi menor.

Os resultados apresentados sugerem que as alterações da rigidez arterial em doentes com SAOS e após terapêutica com CPAP são influenciadas por fatores de risco clássicos, pelo grau de sonolência diurna e, menos, pela gravidade da SAOS expressa pelo estudo de sono.

6. Bibliografia

1. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep medicine. Journal of Clinical Sleep Medicine 2009; 5 (nº3): 263-76.
2. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent Brian D. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. J Thorac Dis 2015; 7(5):920-929.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd edn. American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL, 2014.
4. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep 1991; 14:540-5.
5. Guimarães C, Martins MV, Rodrigues LV, Teixeira F, dos Santos M. Escala de sonolência de Epworth na síndrome de apneia obstrutiva do sono: uma subjetividade subestimada. Rev Port Pneumol. 2012; 18(6):267-271
6. Kendzerska TB, Smith PM, Petersen RB, Leung RS, Tomlison GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth Sleepiness scale: a systematic review. Sleep Medicine Reviews 18 (2014) 321-331.
7. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328:1230-5.
8. Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population based sample of subjects aged 30 to 70 yr. Am J Respir Crit Care Med 2001. 163:685-689
9. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015; 3:310-8.

10. Rodrigues AP, Pinto P, Nunes B, Bárbara C. Obstructive sleep apnea: epidemiology and portuguese patients profile. *Rev Port Pneumol*. 2017; 23(2): 57-61.
11. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154-160
12. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Sleep Medicine* 2017; 13(3).
13. Oksenberg A. et al. Severe obstructive sleep apnea: sleepy versus non sleepy patients. *Laryngoscope* 2010 Mar; 120 (3): 643-8.
14. Castro JR, Rosales-Mayor. Clinical and polysomnographic differences between OSAH patients with/without excessive daytime sleepiness. *Sleep Breath* (2013) 17: 1079-1086.
15. Rodriguez FC, Reina-Gonzalez A, Reyes-Nunez N, Beiztegui-Sillero A, Almeida-Gonzalez C, Pena-Grinan N. Clinical and cardiovascular characteristics of patients with obstructive sleep apneas without excessive daytime sleepiness. *Arch Bronconeumol*. 2010; 46(11): 594-599
16. Seung JL, Kang HW, Lee LH. The relationship between the Epworth Sleepiness Scale and polysomnographic parameters in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2012) 269:1143-1147.
17. Mineiro A, Silva PM, Cruz V, Pombo D, Emiliano M, Virella D, Alves M, Cardoso J, Gomes MJM. In moderate to severe obstructive sleep apnea, sleepy patients do have higher apnea-hypopnea index than non-sleepy patients. *Journal of Sleep Research* 2014, 23 (Suppl.1), 1-331.
18. Guilleminault C, Partinen M, Salva MAQ, Hayes B, Dement WC et al. Determinants of daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 94; 1, July 1988.
19. Colt HG, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive sleep daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991; 100(6): 1542-1548

20. Uysal A, Liendo C, McCarthy DE, Kim PY, Paxson C, Chesson AL, Marino AA. Nocturnal hypoxemia biomarker predicts sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* (2014) 18:77-84
21. Mediano O, Barcelo A, de la Pena M, Gozal D, Agusti A, Barbé F. Daytime sleepiness and polysomnographic variables in sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2007; 30:110-113
22. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN, Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-53.
23. Spicuzza L, Caruso D, Maria GD. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Ther Adv Chronic Dis* 2015; 6(5) 273-285.
24. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased Incidence of Cardiovascular Disease in Middle-aged Men with Obstructive Sleep Apnea. A 7-Year Follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159–65.
25. Girardin JL, Clinton DB, Zizi F, Ogedegbe G, Boutin-Foster C, Gorga J, McFarlane SI. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.* 2010 : 8(7), 995-1005
26. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375:919-31.
27. Sforza E, Roche F. Chronic intermitente hypoxia and obstructive sleep apnea: na experimental and clinical approach. *Hipoxia* 2016: 4 99-108.
28. Savranski V et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: 1290-1297.
29. Dewan N, Nieto J, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA. *Chest* 2015; 147(1): 266-274.
30. Kohler M, Stradling J. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat. Rev. Cardiol.* 2010

31. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S. Sleep Apnea, types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. JACC 2017;69 (7)
32. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Physiol Rev 2010; Jan 90(1): 47-112.
33. Lurie A. 2011. Advances in Cardiology; 46. Obstructive sleep apnea in adults. Relationship with cardiovascular and metabolic disorders. Editor: JS Borer
34. Kapur VH, Resnick HE, Gottlieb DJ. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? Sleep 2008; 31(8):1127-1132.
35. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep 1997; 20 (9): 705-706
36. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. Sleep 2008; 31: 1071-78.
37. Andaku DK, D'Almeida V, Carneiro G, Hix S, Tufik S, Togeiro SM Sleepiness, inflammation and oxidative stress markers in middle-aged males with obstructive sleep apnea without metabolic syndrome: a cross-sectional study. Respiratory Research (2015) 16:3.
38. Kritikou I, Basta M, Vgontzas AN, Pejovic S, Liao D, Tsaoussoglou et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. Eur Respir J 2014; 43: 145-155.
39. Lloberes P, Lozano L, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Rios J, Untoria MD, Tovar JL. Obstructive sleep apnoea and 24-h blood pressure in patients with resistant hypertension. J. Sleep Res. (2010) 19, 597-602
40. Robinson GV, Langford BA, Smith DM, Stradling JR. Predictors of blood pressure fall with continuous positive airways pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA). Thorax 2008; 63:855-859.

41. Yorgun H, Kabakci G, Canpolat U, Kirmizigul E, Sahiner L, Ates A et al. Predictors of blood pressure reduction with nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and prehypertension. *Angiology* 2014, 65(2) 98-103.
42. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014; 44:931-941-
43. US Preventive Services Task Force. Recommendation Statement. Screening for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2017; 317(4):407-414.
44. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318-27.
45. Cavalcante JL, Lima JA, Redheuil A, Mallah AL. Aortic stiffness. Current understanding and future directions. *J Am Coll Cardiol* 2011 Apr 5; 57(14):1511-22.
46. Glasser SP, Dudenbostel T. The Global Burden of Cardiovascular Disease: The Role of Endothelial Function and Arterial Elasticity in Cardiovascular Disease as Novel and Emerging Biomarkers. *Curr Cardiovasc Risk Rep* (2011) 5:187-195
47. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M et al. 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Journal of Hypertension* 2013; 31:1281–1357.
48. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cífková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015; 241(2): 507-532.

49. Townsend RR. Arterial stiffness: recommendations and standardization. *Pulse* 2016; 4 (suppl 1):3-7.
50. Weber T, Wassertheurer S, Hametner B, Parragh S, Eber B. Noninvasive methods to assess pulse wave velocity: comparison with the invasive gold standard and relationship with organ damage. *J Hypertens*. 2015 May;33(5):1023-3.
51. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Atherosclerosis* 252 (2016) 207-274.
52. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T, et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J. Hypertens*. 2012; 30: 445-448.
53. Shirwany NA, Zou M. Arterial stiffness: a brief review. *Acta Pharmacol Sin*. 2010 October; 31 (10): 1267-1276.
54. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst T, Tajik J. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010; 85 (5): 460-72.
55. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ET, Daskalopoulos ME, et al.. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertension Research* 2011; 34: 23-32.
56. Ali SS, Oni E, Warraich HJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Karim A et al.. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block. *Sleep Medicine Reviews* Oct;18(5):379-91.
57. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613-18.
58. Buchner NJ, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep Breath* 7 Jan 2011.

59. Chung S, Yoon IY, Lee CH et al. The effects of nasal continuous positive airway pressure on vascular functions and serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2011; 15:71.
60. Korcaz CE, Gepner AD, Peppard PE, Young TB, Stein JH. The effects of sleep-disordered breathing on arterial stiffness are modulated by age. *Sleep* 2016; 33(8).
61. Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013; 159:471-483.
62. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, Marín JM, Ferrer A, Corral J, Masa KF, Parra O, Alonso-Álvarez M, Terán-Santos J. SEPAR Guidelines. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronchoneumol*. 2011;47(3):143-156.
63. Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos C, Stefanadis C, Daskalopoulou S, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleepmedicine reviews* 2013; 17 (1): 19-28.
64. Xin L, Chen G, Qi J, Chen X, Zhao J, Lin Q. Effects of continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016; 273(12): 4081-4088.
65. Kartali N, Daskalopoulou E, Geleris P, Chatzipantazi S, Tziomalos K, Vlachogiannis E, Karagiannis A. The effect of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure and arterial stiffness in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014; 18(3): 635-40.
66. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176(7):706-12.

67. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag.* 2013; 9:229-35.
68. Barbé et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea. A randomized control trial. *JAMA*, May 23/30, 2012-vol 307, nº20.
69. Kohler M, Craig S, Pepperell JC, Nicoll D, Bratton D, Nunn J, et al. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest*.2013;144 (3):896-902.
70. Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, Stradling J. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomized controlled trial. *Thorax* 2012; 0:1-7.
71. Mineiro M.A., Silva P.M., Alves M., Virella D., Gomes M.J.M., Cardoso J. Impact of sleepiness on arterial stiffness and cardio-vascular risk in men with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Rev Port Pneumol.* 2016; 22(3):177-178.
72. Iber CI, Ancoli-Israel S, Chesson L, et al: for the American Academy of Sleep Medicine. Rules, terminology and technical specifications: The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events; 2007.
73. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the study of Obesity. *Circulation* 2009; 120: 1640-5.
74. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: Standards of Practice Committee of the AASM. *Sleep* 2008; 31: 141-7.

75. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, Gay PC, Gozal D, Kohler M. An Official American Thoracic Society Statement: Continuous Positive Airway Pressure Adherence Tracking Systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188 (5): 613-620.
76. Mineiro MA, da Silva PM, Alves M, Virella D, Marques Gomes M, Cardoso J. Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. *BMJ Open* 2016; 6(7): e011385.
77. Nadeem R, Singh M, Nida M, Kwon S, Sajid H, Witkowski J, et al. Effect of CPAP treatment for obstructive sleep apneahypopnea syndrome on lipid profile: a meta-regression analysis. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(12):1295-1302.
78. Jullian-Desayes I., Joyeux-Faure M, Tamisier R, Launois S, Borel Anne-Laure, Levy P, Pepin JL. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: a systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. *Sleep Med Rev*. 2015;21:251-257.
79. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM et al. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *AM J Cardiol* 2010; 105: 1135-1139.
80. Sanner BM, Tepel M, Markmann A, Zidek W. Effects of continuous positive airway pressure therapy on 24-hour blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 2002;15:3.
81. Wu CF, Liu PY, Wu TJ, Hung Y, Yang SP, Lin GM. Therapeutic modification of arterial stiffness: an update and comprehensive review. *WJC*. 2015; 7(11): 742-753.
82. Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014; 69(12):1128-35.

83. Fava C, Dorigoni S, Vedove FD, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effects of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2014; 145:762-771.
84. Zhang D, Luo J, Qiao Y, Xiao Yi. Continuous positive airway pressure therapy in non-sleepy patients with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease* 2016;8(10):2738-2747.
85. Li Y, Vgontzas AN, Mendoza JF, Kritikou I, Basta M, Pejovic S, et al. Objective, but not subjective, sleepiness is associated with inflammation in sleep apnea. *Sleep* 2017; 40 (2).

7. Agradecimentos

A realização desta dissertação assinala o fim de mais uma importante etapa na minha formação. Gostaria de agradecer a todos aqueles que contribuíram de forma decisiva para a sua concretização.

À Professora Doutora Maria João Marques Gomes por ter aceitado a orientação da minha tese. Sublinho, com gratidão, a sua disponibilidade e amabilidade constantes, a par dos muitos ensinamentos que me transmitiu.

Ao Dr. Pedro Marques da Silva, por ter permitido a concretização deste estudo. Foram decisivos os seus sábios conselhos, colaboração e companheirismo.

À Professora Doutora Ana Luísa Papoila, Mestre Marta Alves e Mestre Daniel Virella pela colaboração prestada e pela competência demonstrada na análise estatística e epidemiológica. Sem deixar ainda de referir a parceria e coautoria dos estudos.

À Professora Doutora Ana Teresa Timóteo, com amizade, pela disponibilidade e pelos ensinamentos, sensatos e adequados.

Ao Prof. Dr. João Cardoso por ter permitido e facilitado a realização deste estudo.

Às técnicas de Cardiopneumologia Helena Fonseca, Paula Ribeiro, Carla Rocha, Vânia Cruz, destacando a sua dedicação e profissionalismo na realização dos exames vasculares e dos estudos de sono.

À empresa Vitalaire por ter disponibilizado os meios necessários para o trabalho científico, além do apoio no seguimento dos doentes.

Aos meus colegas do Hospital de Santa Marta, pela amizade e incentivo constantes.

À minha família pela paciência, tolerância e apoio incondicional.

8. Anexos

BMJ Open Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol

Maria Alexandra Mineiro,^{1,2} Pedro Marques da Silva,³ Marta Alves,⁴ Daniel Virella,⁴ Maria João Marques Gomes,² João Cardoso^{1,2}

To cite: Mineiro MA, Marques da Silva P, Alves M, *et al.* Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. *BMJ Open* 2016;6:e011385. doi:10.1136/bmjopen-2016-011385

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-011385>).

Received 3 February 2016
Revised 8 May 2016
Accepted 6 June 2016



CrossMark

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to
Dr Maria Alexandra Mineiro;
xmneiro@gmail.com

ABSTRACT

Introduction: Sleepiness is a cardinal symptom in obstructive sleep apnoea (OSA) but most patients have unspecific symptoms. Arterial stiffness, evaluated by pulse wave velocity (PWV), is related to atherosclerosis and cardiovascular (CV) risk. Arterial stiffness was reported to be higher in patients with OSA, improving after treatment with continuous positive airway pressure (CPAP). This study aims to assess whether the same effect occurs in patients with OSA and without sleepiness.

Methods and analysis: This observational study assesses the CV effect of CPAP therapy on a cohort of patients with moderate-to-severe OSA; the effect on the subcohorts of sleepy and non-sleepy patients will be compared. A systematic and consecutive sample of patients advised CPAP therapy will be recruited from a single outpatient sleep clinic (Centro Hospitalar de Lisboa Central—CHLC, Portugal). Eligible patients are male, younger than 65 years, with confirmed moderate-to-severe OSA and apnoea-hypopnea index (AHI) above 15/hour. Other sleep disorders, diabetes or any CV disease other than hypertension are exclusion criteria. Clinical evaluation at baseline includes Epworth Sleepiness Scale (ESS), and sleepiness is defined as ESS above 10. OSA will be confirmed by polygraphic study (cardiorespiratory, level 3). Participants are advised to undertake an assessment of carotid-femoral PWV (cf-PWV) and 24 hours evaluation of ambulatory blood pressure monitoring (ABPM), at baseline and after 4 months of CPAP therapy. Compliance and effectiveness of CPAP will be assessed. The main outcome is the variation of cf-PWV over time.

Ethics and dissemination: This protocol was approved by the Ethics Committees of CHLC (reference number 84/2012) and NOVA Medical School (number36/2014/CEFCM), Lisbon. Informed, written consent will be obtained. Its results will be presented at conferences and published in peer-reviewed journals.

Trial registration number: NCT02273089; Pre-results.

Strengths and limitations of this study

- This study allows us to obtain new evidence on the effectiveness of continuous positive airway pressure (CPAP) in decreasing cardiovascular risk in sleepy and non-sleepy male patients with obstructive sleep apnoea (OSA).
- The strengths of this protocol are a controlled and clinic-based setting, the use of standardised instruments to characterise OSA and sleepiness and the use of standardised quantitative early indicators of cardiovascular risk (carotid-femoral pulse wave velocity, cf-PWV).
- This observational study has the limitations of convenience, non-randomised sample and the exclusion of patients with mild OSA or older patients.

BACKGROUND

Obstructive sleep apnoea (OSA), if left untreated, is associated with high cardiovascular (CV) morbidity and mortality.^{1–3}

The diagnosis of OSA syndrome is based on the presence of symptoms suggestive of the disorder, with confirmation by polygraphic sleep study.^{4 5} The Epworth Sleepiness Scale (ESS) is a validated questionnaire that evaluates the presence of excessive daytime somnolence.⁶ Other symptoms besides sleepiness are non-specific (decreased concentration, irritability),^{4 5} hampering diagnosis.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the standard therapy for patients with symptomatic OSA, but CPAP therapy for asymptomatic patients is consensual only when the apnoea-hypopnea index (AHI) is above 30/hour.⁷

In some studies, greater severity in polysomnographic parameters has been reported in sleepy patients in comparison with those who are not sleepy.^{8 9}

Open Access



Considering the relationship between OSA and CV disease, namely arterial hypertension or CV risk, it is less evident in patients with fewer symptoms. The effect of CPAP in lowering the blood pressure (BP) levels seems greater in patients with more severe OSA and sleepiness than in those without it.¹⁰

Changes in arterial stiffness are measurable and are one of the earliest manifestations of functional and structural damage to the vessel wall in the process of atherosclerosis. Arterial stiffness, evaluated by pulse wave velocity (PWV), is used as an early marker of organ damage in patients with hypertension.¹¹ It predicts CV events, beyond classical CV risk factors, and can be considered as an intermediate end point for CV events.¹² Carotid-femoral PWV (cf-PWV), that is, the speed of the pulse as it travels from the heart to the carotid and the femoral artery, is the most commonly used non-invasive method to assess arterial stiffness and is considered to be the gold standard.^{12 13}

Increased arterial stiffness depends on various conditions, of which BP and ageing prevail, but also depends on other CV risk factors.

cf-PWV value is augmented in patients with OSA, and even in those without high BP.^{14 15} It is increased even in the less symptomatic, severe patients. However, there is an improvement after treatment with CPAP,¹⁶ but the effect in patients without sleepiness is less well known and still controversial.¹⁷

This research protocol aims to assess the variation of arterial stiffness in two cohorts of patients with OSA, either sleepy or non-sleepy, while undergoing treatment with CPAP. We hypothesise that a measurable improvement on cf-PWV can be detected over time, independent of sleepiness.

METHODS AND ANALYSIS

Study design

This project involves the prospective and observational study of a systematic, consecutive and non-randomised sample of adult male patients diagnosed with OSA and advised CPAP therapy, recruited from a single outpatient sleep clinic (Centro Hospitalar de Lisboa Central—CHLC, Lisbon, Portugal).

The sample is divided into two cohorts according to the ESS and the effect of CPAP therapy on sleepiness (ESS>10) and non-sleepy (ESS≤10) patients will be compared (figure 1).

The primary outcome is the variation of cf-PWV after therapy with CPAP. The effect of a 4-month trial of CPAP therapy is assessed. For ethical reasons, each patient will act as its own control.

Obesity and metabolic syndrome are common findings in OSA, and possible changes of metabolic parameters after CPAP are relevant.¹⁸

Secondary outcomes are ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) variations and metabolic changes after treatment with CPAP.

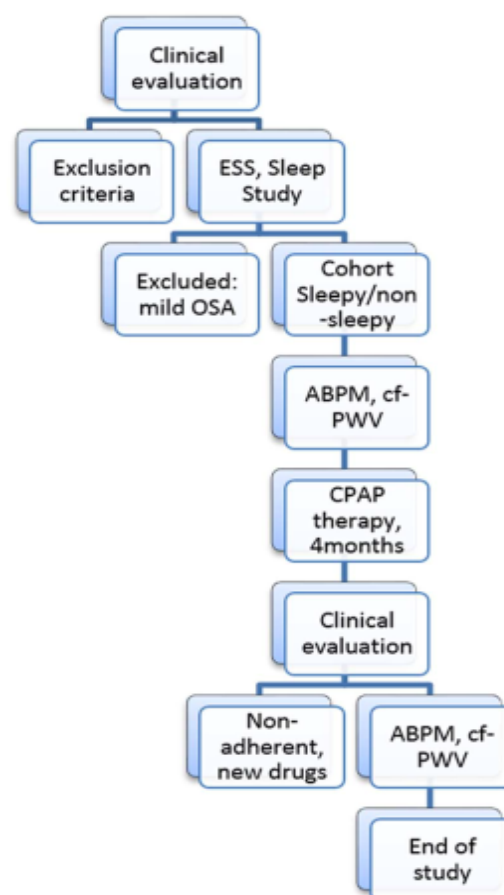


Figure 1 Study design. ABPM, ambulatory blood pressure monitoring; CF-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; CPAP, continuous positive airway pressure; ESS, Epworth Sleepiness Scale; OSA, obstructive sleep apnoea.

The study is exploratory in nature and is based on a convenient sample, limited by the number of eligible patients consenting to participate. The effective sample size estimated for the primary outcome was 70 patients in order to demonstrate a reduction on cf-PWV from 12 to 11 m/s (from baseline to 4 months on CPAP), with 95% CI and power 80%. Based on the previous assessment of the institutional experience on compliance with CPAP and with outpatient clinic consultations, the recruited sample was increased in 15% to obtain a final sample of 80 patients.

Recruitment started on October 2012 and data collection is expected to end by June 2016.

Inclusion criteria

Patients referred to the Outpatient Sleep Clinic of the Pneumology Department, CHLC, Lisbon, because of snoring or other symptoms suggestive of OSA, were eligible for the study if they met the following criteria: males, younger than 65 years old, living in Greater

Lisbon and with confirmed moderate-to-severe OSA (AHI>15/hour). To confirm this, on the first consultation, data on anamnesis and clinical examination were collected and the Epworth questionnaire was used.

Exclusion criteria

Patients are excluded if they have a history of CV events, established heart disease (beyond arterial hypertension) and peripheral vascular disease. Patients who are smoking (over 10 units pack/year) or consuming alcohol (>80 g/day) are not accepted. Other severe chronic diseases (assessed by chronic use of medication), chronic ingestion of hypnotics or other sleep disorders (clinically identified) are among the exclusion criteria.

Patients with diabetes are excluded, as they might have vascular involvement.

However, patients with some comorbidities namely hypertension and metabolic syndrome are allowed. Patients with antihypertensive medication and undergoing treatment of dyslipidemia are allowed as well.

Baseline evaluation

The Outpatient Sleep Clinic protocol for patients referred due to snoring or other symptoms suggestive of OSA require clinical evaluation, blood test, ECG and sleep study.

ESS will be applied by the principal investigator, and the presence of comorbidities and pharmacotherapy in progress is evaluated.

The collection of data regarding duration of comorbidity or pharmacotherapy has not been considered since including these two factors as liable intervening factors would greatly increase the sample size.

Anthropometric data regarding adiposity and vital signs are collected. Body mass index (BMI) is calculated as weight (kg) divided by height (m) squared.

BP will be measured while the patient is in a quiet room, using a semiautomatic device (Omron HEM-907XL, Omron Healthcare, Bannockburn, Illinois, USA) with an appropriate cuff. The patient should not have taken stimulants 3 hours prior to BP measurement. Two measurements are taken with a minimum of 3 min interval and the average is considered. When large differences existed among the measurements, additional measurements were performed.

The analytical screening evaluation includes glycated haemoglobin, fasting glucose, total cholesterol, high-density lipoprotein, low-density lipoprotein and triglycerides; for in patients with high levels of fasting glucose, an oral glucose tolerance test will be performed. Dyslipidaemia, glucose intolerance and metabolic syndrome are diagnosed according to current guidelines.¹⁹

An ECG (Page Writer TC 30, Philips, Eindhoven, Netherlands) will be performed by the same technicians, as per institutional protocol.

Sleep study

To confirm the diagnosis of OSA, patients will submit to a polygraphic cardiorespiratory sleep study type 3 (Embletta system, Broomfield, USA), a portable equipment that performs continuous recording from a nasal cannula (pressure and flow), thoracic–abdominal motion, pulse oximetry, ECG and a body position sensor. Results from the sleep studies are analysed by two trained technicians using standard criteria.²⁰

Ambulatory blood pressure monitoring

All participants will undergo 24 hours BP monitoring using an ABPM device—Spacelabs model 90207 (Issaquah, Washington, USA), according to the current guidelines. Patients are classified as normotensive if the average systolic and diastolic BP values obtained by the ABPM are within normal limits and are classified as hypertensive if already on antihypertensive medication or if the average BP values obtained from the ABPM are above ≥ 130 mm Hg for systolic and/or ≥ 80 mm Hg for diastolic.¹¹

Pulse wave velocity

Non-invasive assessment of cf-PWV (Colson, Paris, France) will be performed by the same operator. For this, the investigators followed the recently published expert consensus document.²¹ In a few words, the measurement is done at the right common carotid and the right common femoral artery after 10 min rest in supine position. Two pressure waveforms were transcutaneously recorded at the base of the neck for the right common carotid artery and over the right femoral artery. The pulse transit time was determined as the average of 10 consecutive beats. The straight line distance between the measurement sites is obtained by surface measurement, with the patient in the supine position. cf-PWV is calculated as the ratio of distance to transit time. In order to normalise cf-PWV values according to the arterial pathway, the threshold of 10 m/s for cf-PWV evaluated by the full direct carotid-to-femoral distance was considered.²¹

Standard CPAP intervention

According to the current clinical recommendations,⁴ patients with moderate or severe OSA are offered therapy with non-invasive ventilation by CPAP. Additionally, patients receive counselling on sleep hygiene.

An auto-CPAP device (ResMed S9 AutoSet, California, USA) is used. CPAP will be titrated for 3 nights. The definitive value of CPAP is the amount of pressure that eliminates events in ~95% of the total sleep time (95th centile), once confirmed that there is no significant leakage the nasal mask is used.²²

Patients will be assessed monthly for compliance and effectiveness of the intervention. Compliance to the CPAP is measured using the data from the CPAP card; a patient is considered to be in compliance when using CPAP at least 4 hours/day (average) in at least 70% of nights. CPAP is considered effective if the AHI falls below 5/hour.²³

Open Access

6

The presence of nasal symptoms or changes on the equipment will be taken into account.

Follow-up assessments

After 4 months of standard CPAP intervention, patients will undergo a clinical evaluation, including ESS and analytical evaluation, similar to the one on baseline. BMI, ABPM and cf-PWV will be assessed, as well as compliance to CPAP and the effectiveness of CPAP therapy.

At any point of the study, patients will be excluded from follow-up if do not comply with CPAP, if significant weight loss (>10%) occurs,⁴ if new drugs are prescribed or if new diseases are diagnosed.

Statistical analyses

The primary outcome measure (cf-PWV) is compared before and after the therapy with CPAP for 4 months. Analysis is performed as per intention to treat.

Continuous variables are described with median and IQR (25th–75th centile) or extreme values, as previous evaluations have evidenced that a normal distribution of values was not to be expected. Data of sleepy and non-sleepy patients at each evaluation are compared using the Mann-Whitney test. Categorical variables are described as percentage and are compared with Pearson's χ^2 test or Fisher's exact test; stratified Mantel-Haenszel analysis is performed as appropriate.

The categorised outcome measure (using the threshold of 10 m/s for cf-PWV²¹) is used to estimate the incidence rates of the outcomes and relative risk estimates, both with 95% CIs.

Measurements on the cohort before and after 4 months of CPAP therapy are analysed using generalised linear mixed-effects models for repeated longitudinal data, to explore associations between outcomes and exposures, in order to assess factors influencing the success of the intervention.

DISCUSSION

The results of this study will disclose differences in the CV risk and the response to CPAP therapy among patients with and without daytime sleepiness. In the subgroup of less-symptomatic patients, the benefits of CPAP have yet to be identified.

This observational study protocol has the limitations of convenience, non-randomised sample, and the exclusion of patients with mild OSA or older patients. The strengths of this protocol are the controlled clinic-based setting, the use of standardised instruments to characterise OSA and sleepiness, and the use of standardised quantitative early indicators of CV risk (cf-PWV), a useful indicator of subclinical CV disease.

Dissemination

The study has been registered as STIFFSLEEP at ClinicalTrials.gov (ID: NCT02273089). Informed, written consent will be obtained. Results will be presented at conferences and published in peer-reviewed journals.

Author affiliations

¹Serviço de Pneumologia, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

²NOVA Medical School, Universidade Nova de Lisboa, Lisbon, Portugal

³Núcleo de Investigação Arterial, Medicina IV, Hospital de Santa Marta, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

⁴Epidemiology and Statistics Unit, Research Centre, Centro Hospitalar de Lisboa Central, Lisbon, Portugal

Contributors MAM developed the conceptual clinical background of the protocol. PMdS provided clinical background and methodological input for the cardiovascular risk assessment. MA and DV contributed to the epidemiological design, causal framework and proposed epidemiological and statistical analyses. MJMG and JC provided scientific overview. All the authors provided intellectual input to the editing of the manuscript and preparation for publication.

Funding This work was supported by the Pneumology Department, CHLC, Lisbon, and by a gracious grant from Vitalaire SA (Lisbon).

Competing interests None declared.

Patient consent Obtained.

Ethics approval This protocol was approved by the Ethics Committees of CHLC (reference number 84/2012), NOVA Medical School, Lisbon (number 36/2014/CEFCM) and the Portuguese Data Protection Authority.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Open Access This is an Open Access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

REFERENCES

- Young T, Finn L, Peppard PE, *et al.* Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep* 2008;31:1071–8.
- Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
- Peker Y, Hedner J, Norum J, *et al.* Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnoea. A 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:159–65.
- Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, *et al.* Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnoea in adults. Adult Obstructive Sleep Apnoea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2009;5:263–76.
- McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnoea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:154–60.
- Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540–5.
- Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MA, *et al.* SEPAR Guidelines. Diagnosis and treatment of sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Arch Bronconeumol* 2011;47:143–56.
- Oksenberg A, Arons E, Nasser K, *et al.* Severe obstructive sleep apnoea: sleepy versus non sleepy patients. *Laryngoscope* 2010;120:643–8.
- Kapur VK, Baldwin CM, Resnick HE, *et al.* Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005;28:472–7.
- Bratton DJ, Stradling JR, Barbé F, *et al.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep

- apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014;69:1128–35.
11. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* 2013 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2013;31:1281–357.
 12. Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, *et al.* The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis* 2015;241:507–32.
 13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness. A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1318–27.
 14. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, *et al.* Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Hypertens Res* 2011;34:23–32.
 15. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, *et al.* Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613–18.
 16. Vlachantonil IT, Dikaiakou E, Antonopoulos CN, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2013;17:19–28.
 17. Wons AM, Kohler M. Established vascular effects of continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnoea—an update. *J Thorac Dis* 2015;7:912–19.
 18. Mota PC, Drummond M, Winck JC, *et al.* APAP impact on metabolic syndrome in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2011;15:665–72.
 19. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
 20. Iber CI, Ancoli-Israel S, Chesson L, *et al.* for the American Academy of Sleep Medicine. *Rules, terminology and technical specifications: the AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events*. 2007.
 21. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, *et al.* Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. *J Hypertens* 2012;30:445–8.
 22. Masa JF, Jiménez A, Duran J, *et al.* Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure. A large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1218–24.
 23. Schwab RJ, Badr SM, Epstein LJ, *et al.* An official American Thoracic Society statement: continuous positive airway pressure adherence tracking systems. The optimal monitoring strategies and outcome measures in adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:613–20.



RESEARCH LETTERS

Impact of sleepiness on arterial stiffness and cardio-vascular risk in men with moderate to severe obstructive sleep apnea



Obstructive sleep apnea (OSA), if left untreated, is associated with high cardio-vascular (CV) morbidity and mortality. Based on large-scale epidemiological studies, it is known that excessive sleepiness is a cardinal symptom but the majority of individuals with high Apnea Hypopnea Index (IAH) do not complain of it.^{1,2}

Arterial stiffness, evaluated by pulse wave velocity (PWV), has a predictive value for CV events, beyond classical risk factors, and can be considered as an intermediate endpoint for CV events. Carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) remains the most commonly used non-invasive method and is considered as the gold standard.³

Increased PWV is associated with various conditions, of which age and blood pressure (BP) are the most important. In OSA cf-PWV value is augmented, with improvement after treatment with CPAP.^{4,5}

In order to explore the association of sleepiness with CV risk in patients with OSA, we conducted a prospective study of consecutive males, younger than 65 years old, referred for snoring or OSA related symptoms. They were included if they had moderate to severe OSA (AHI > 15) diagnosed by cardiorespiratory polygraphic study, level 3, in our institution's sleep laboratory, and excluded if they had other sleep disturbances, diabetes or CV disease beyond hypertension. Epworth Sleepiness Scale (ESS) score > 10 defined excessive sleepiness. Patients with high BP in 24 h monitoring (ABPM) or already taking antihypertensive drugs were considered hypertensive. Arterial stiffness was assessed by cf-PWV, and 10 m/s was used as threshold value. CV risk was calculated by SCORE – European Low Risk Chart.

Univariable logistic regression and stratified Mantel-Haenszel analyses were performed to quantify associations between variables.

From approximately 700 patients referred to the Clinic during the study, 34 patients were recruited, with median age 53.0 years; 24 (70.6%) were hypertensive (15 with medication), 18 (52.9%) had metabolic syndrome and 30 (91%) had dyslipidaemia. The cf-PWV was high in 27 (79.4%) and

the median SCORE CV risk was 2 (0–5), 26 out of 33 patients had moderate CV risk.

All patients with normal cf-PWV had moderate OSA, and cf-PWV was significantly higher when OSA was severe rather than moderate OSA ($p=0.047$). In fact, weak evidence was found that the odds for high cf-PWV increase with either increasing AHI (OR 1.08; 95%CI 0.99–1.18; $p=0.078$) or ODI (OR 1.14; 95%CI 0.98–1.32; $p=0.086$). No association was found between cf-PWV and ABPM measurements.

Patients with high cf-PWV also had similar prevalence rates of arterial hypertension (57.1% [95% CI 25.05–84.18] vs. 74.1% [95% CI 55.32–86.83]; $p=0.394$) but higher SCORE CV risk (median (maximum) 1 (2) vs. 3 (5); $p=0.029$).

Excessive sleepiness was diagnosed in 10 (29.4%) patients which had significantly higher AHI, ODI and higher $\text{SaO}_2 < 90\%$ but lower minimum SaO_2 than non-sleepy patients (Table 1).

Sleepy and non-sleepy patients did not differ in prevalence rates of hypertension (70.0% vs. 70.8%) or average BP values. However, all patients with normal average ABPM values under medication were non-sleepy. Both cf-PWV and SCORE CV risk were similar regarding sleepiness (median (maximum) 2 (4) vs. 2 (5); $p=0.764$). A weak evidence was found of a better control of BP with medication in non-sleepy patients, based on the ABPM values (Mantel-Haenszel, $p=0.091$).

Other authors reported similar relationships between sleepiness and cf-PWV in OSA. Drager et al.⁶ made an observational study of patients with metabolic syndrome, and Kohler et al.⁷ used a different arterial stiffness index.

In this sample of male patients without significant comorbidities, who are suspected by their primary care physician of having OSA and needing treatment, a high prevalence of arterial hypertension was found, common in OSA; It should be noted that in 25% of the sample it was previously undiagnosed and in 80% of the patients under drug therapy, it was uncontrolled. High BP was present regardless of sleepiness, but in non-sleepy patients it may be easier to control with medication.

This analysis had, as limitations, the small number of patients and the exclusion of patients with mild OSA, older patients or those patients with serious comorbidities.

In conclusion, sleepy patients have more severe OSA, they tend to be more hypertensive and have uncontrolled BP, but arterial stiffness and CV risk are similar in regard of sleepiness.

Table 1 Clinical characteristics of the participants, classified by sleepiness group. Values are median and interquartile range (IQR).

	Sleepy (n = 10)	Non-sleepy (n = 24)	p-Value
Epworth	13 (11.8–14.0)	5.5 (4.0–7.0)	$p < 0.001$
Age (years)	54.0 (47.0–57.3)	53.0 (46.3–59.0)	ns
BMI (kg/m ²)	31.5 (27.6–32.9)	29.7 (26.8–34.5)	ns
Waist (cm)	104.5 (94.8–105.3)	100.0 (94.8–115.8)	ns
Mean SaO ₂ (%)	92.3 (90.8–93.7)	93.5 (92.0–94.5)	ns
Minimum SaO ₂ (%)	70.5 (68.3–76.3)	81.5 (74.8–84.0)	0.031
SaO ₂ < 90% (%)	13.5 (7.4–28.1)	5.5 (2.1–16.5)	0.042
ODI (events/h)	32.9 (13.4–46.1)	12.2 (6.6–22.6)	0.034
AHI (events/h)	46.9 (23.7–52.3)	21.9 (16.1–36.5)	0.018
24-h SBP, mmHg	127.5 (119.8–138.3)	127.0 (121.0–136.5)	ns
24-h DBP, mmHg	85.5 (74.3–88.3)	80.5 (74.0–85.8)	ns
Daytime SBP (mmHg)	133.5 (125.3–142.3)	131.0 (124.3–138.3)	ns
Daytime DBP (mmHg)	88.0 (78.3–90.3)	82.0 (75.5–88.5)	ns
Night-time SBP (mmHg)	109.5 (104.0–126.3)	116.5 (109.0–124.8)	ns
Night-time DBP (mmHg)	68.5 (64.5–78.5)	71.0 (61.3–75.8)	ns
cf-PWV (m/s)	11.5 (10.9–12.8)	11.1 (10.1–11.9)	ns

Epworth – Epworth Sleepiness Scale; BMI – body mass index; SaO₂ – arterial oxygen saturation; SaO₂ < 90% – time under 90%; ODI – oxygen desaturation index; AHI – Apnoea-Hypopnoea Index; SBP – systolic blood pressure; DBP – diastolic blood pressure; cf-PWV – carotid-femoral pulse wave velocity.

Conflicts of interest

The authors have no conflicts of interest to declare.

References

- Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin Sleep Cohort. *Sleep*. 2008;31: 1071–8.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep disordered breathing among middle aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230–5.
- Vlachopoulos C, Xaplanteris P, Aboyans V, Brodmann M, Cifková R, Cosentino F, et al. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society. *Atherosclerosis*. 2015;241:507–32.
- Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ET, Daskalopoulos ME, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertens Res*. 2011;34: 23–32.
- Vlachantoni IT, Dikaiakou E, Antonopoulos C, Stefanadis C, Daskalopoulou S, Petridou ET. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2013;17:19–28.
- Drager LF, Bortolotto LA, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Alves MJNN, Fraga RF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208:490–5.
- Kohler M, Craig S, Nicoll D, Leeson P, Davies RJO, Stradling R. Endothelial function and arterial stiffness in minimally symptomatic obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:984–8.

M.A. Mineiro^{a,d,*}, P.M. da Silva^b, M. Alves^c, D. Virella^c, M.J.M. Gomes^d, J. Cardoso^{a,d}

^a Pulmonology Department, Centro Hospitalar de Lisboa Central (CHLC), Lisbon, Portugal

^b Internal Medicine Department, Arterial Investigation Unit, CHLC, Lisbon, Portugal

^c Research Unit, CHLC, Lisbon, Portugal

^d NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Lisbon, Portugal

* Corresponding author.

E-mail address: xmineiro@gmail.com (M.A. Mineiro).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rppnen.2015.10.013>

In moderate to severe obstructive sleep apnoea (OSA), sleepy patients do have higher apnoea-hypopnoea index (AHI) than non-sleepy patients

A. Mineiro¹, C. Santos¹, P. Cravo¹, D. Pombo¹, D. Virella², M. Alves², M. Gomes¹, J. Cardoso¹

¹Sleep Disorders Clinic, Pneumology Department, ²Epidemiology and Statistics Research Unit ; Centro Hospitalar de Lisboa Central. Lisbon, Portugal.

Introduction: The association between the severity of sleep apnoea and the presence of excessive daytime sleepiness (EDS) in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea (OSA) is not clear. A great number of patients doesn't present EDS as a major symptom although they exhibit nighttime symptoms (heavy snoring, respiratory pauses). Furthermore, these patients are difficult to treat as they may not feel improvement in symptoms or quality of life.

Objective: To verify if clinical and polygraphic data of patients with moderate to severe OSA differ whereas excessive day somnolence (according to the Epworth Sleepiness Scale - ESS) is present.

Methods: Data were obtained from 124 consecutive adult patients, attending the sleep disorders outpatient clinic. Exclusion criteria were the presence of other sleep disorders and comorbidities that could influence the result of the sleep study (e.g. oxygen therapy). Patients with no available ESS data were excluded, as well as mild OSA.

Patients were assessed either by polysomnography (PSG) or polygraphy (PG) and OSA was classified by the Apnoea-Hypopnoea Index (AHI) as moderate (AHI 15-30) or severe (AHI >30). Patients were classified as having excessive day somnolence ("sleepy": ESS>10) or not ("non-sleepy": ESS≤ 10). Body mass index (BMI) ≥35 Kg/m² was considered morbid obesity.

Mann-Whitney test was used to compare indexes in univariate analysis. The effect of the method used on the classification of OSA was assessed by stratified analysis with the Mantel-Haenszel test. Logistic regression was used to explore models for the variation of AHI and linear regression for the variation of minimum arterial oxygen saturation (mSaO₂).

Results: We recruited 100 patients: sleepy:non-sleepy 23:77 patients; males:females 67:33 patients; median age 62.5 years; 66 patients were obese (13 had morbid obesity); no differences were found between sleepy and non-sleepy patients (Table 1).

Table 1 – Clinical characteristics of sleepy (ESS>10) and non-sleepy (ESS≤ 10) patients. (N=100).

	M:F	Age (years)*	BMI <30	BMI >30	BMI >35	BMI >40
Sleepy	10:7	56 (32-81)	5	11	3	4
Non-sleepy	51:26	64 (28-80)	29	22	17	9

BMI – body mass index (Kg/m²); ESS – Epworth Sleepiness Scale; F – female; M – male; * median (range).

65 polysomnographic and 35 polygraphic studies were analyzed: OSA was moderate in 49 patients and severe in 51 (Table 2).

Table 2 – Severity of OSA in patients assessed by polysomnography or polygraphy. (N=100).

	AHI 15-30	AHI >30
Polygraphy	19	16
Polysomnography	30	35

AHI – Apnoea-Hypopnoea Index; OSA – obstructive sleep apnoea ; Chi-square, p=0.438.

The method used to assess OSA had no significant influence on the classification of the severity of OSA among sleepy or non-sleepy patients. (Table 3).

Table 3 – Severity of OSA (moderate: AHI 15-30 or severe: AHI >30) in sleepy (ESS>10) and non-sleepy (ESS≤ 10) patients, assessed by polysomnography or polygraphy. (N=100).

	Polysomnography		Polygraphy	
	AHI 15-30	AHI >30	AHI 15-30	AHI >30
Sleepy	4	10	4	5
Non-sleepy	26	25	15	11

AHI – Apnoea-Hypopnoea Index; ESS – Epworth Sleepiness Scale; OSA – obstructive sleep apnoea; Mantel-Haenszel, p>0.10.

Sleepy patients had more severe OSA (median AHI 42.1 vs. 28.5; p=0,033). (Figure 1). No differences in minimum SaO₂ (mSaO₂) were found.

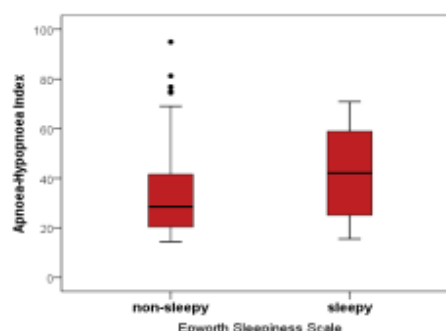


Figure 1 – Severity of OSA, according to the AHI in sleepy (ESS>10) and non-sleepy (ESS≤ 10) patients. (N=100). AHI – Apnoea-Hypopnoea Index; ESS – Epworth Sleepiness Scale; OSA – obstructive sleep apnoea; Mann-Whitney, p=0,033.

The mSaO₂ was lower in patients with severe OSA (median 73% vs 82%; p<0.001); no differences in age and BMI were found. (Table 4).

Table 4 – Characteristics of patients with moderate (AHI 15-30) or severe (AHI >30) OSA. (N=100).

	M:F†	Age (years)*	BMI <35:≥35	mSaO ₂ *#
AHI 15-30	27:22	64 (28-80)	22:27	82% (50-89)
AHI >30	40:11	61 (30-84)	17:34	73% (53-89)

AHI – Apnoea-Hypopnoea Index; BMI – body mass index (Kg/m²); F – female; M – male; mSaO₂ – minimum arterial oxygen saturation; OSA – obstructive sleep apnoea ; * median (range); † Chi-square, p=0.013; # Mann-Whitney, p<0.001.

In multivariable analysis, neither AHI nor mSaO₂ were significantly associated with the severity of sleepiness.

In logistic regression, higher AHI was associated to lower mSaO₂ (adjusted OR 0,90; 95%CI 0,85 ; 0,95) and to the male gender (adjusted OR 5,41; 95%CI 1,86 ; 15,71).

In linear regression, lower mSaO₂ was associated with higher AHI (beta -0,19; 95%CI -0,28;-0,10) and higher BMI (beta -0,37; 95%CI -0,61; -0,12).

Conclusions: Among moderate to severe OSA patients, sleepy patients seem to have higher AHI than their non-sleepy counterparts. However, the severity of OSA is most significantly associated with higher BMI and male gender.

The role of sleepiness on arterial stiffness improvement after CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PULM-D-17-00260	
Full Title:	The role of sleepiness on arterial stiffness improvement after CPAP therapy in patients with obstructive sleep apnea: a prospective cohort study	
Article Type:	Research article	
Section/Category:	I don't know (Editor will decide Section)	
Funding Information:	Vitalaire SA	Not applicable
Abstract:	<p>Background: Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with increased cardiovascular risk. This study aim to assess differences in changes in arterial stiffness of two groups of patients, defined as having daytime sleepiness or not, after continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.</p> <p>Methods: a selected cohort of consecutive male patients, under 65 years old, with moderate to severe OSA and without great number of comorbidities was studied. The diagnosis was confirmed by home respiratory poligraphy. Sleepiness was considered with an Epworth Sleepiness Scale (ESS) > 10.</p> <p>An ambulatory blood pressure (BP) monitoring and carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) measurements were performed, before and after four months under CPAP. Compliant patients, sleepy and non-sleepy, were compared using linear mixed effects regression models. A further stratified analysis was performed with non-sleepy patients.</p> <p>Results: 34 patients were recruited, with mean age 55.2 (7.9) years, 38.2% were sleepy, 79.4% with hypertension, 61.8% with metabolic syndrome and 82.4% with dyslipidaemia.</p> <p>In univariable analysis, cf-PWV was strongly related to systolic BP parameters and age, but also to antihypertensive drugs ($p=0.030$), metabolic syndrome ($p=0.025$) and daytime sleepiness ($p=0.004$). Sleepy patients had a more severe OSA, with AHI 44.8 (19.0) vs 29.7 (15.7) events/hour ($p=0.018$), but sleep study parameters were not associated with cf-PWV values. On multivariable regression, a significant interaction between time (CPAP) and sleepiness ($p=0.033$) was found.</p> <p>There was a cf-PWV reduction after CPAP treatment ($p=0.086$), but the effects of treatment differed significantly between groups, with no changes in non-sleepy patients, while in sleepy patients a significant decrease was observed ($p = 0.012$). Evaluating non-sleepy patients group under CPAP therapy, results showed that both higher pulse pressure ($p=0.001$) and lower LDL-cholesterol levels ($p=0.015$) at baseline were associated to higher cf-PWV changes.</p> <p>Conclusions: Patients with daytime sleepiness had a more severe OSA and presented a greater arterial stiffness improvement after CPAP therapy, independently from age and BP. Besides sleepiness, cf-PWV reduction after CPAP therapy was mainly associated to CV risk factors, and less to sleep study parameters.</p> <p>Trial registration: This protocol was approved by the Ethics Committees of both CHLC (ref. 84/2012) and NOVA Medical School (nr.36/2014/CEFCM), Lisbon.</p>	
Corresponding Author:	Maria Alexandra Mineiro, MD Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE PORTUGAL	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Maria Alexandra Mineiro, MD	

Enviado para publicação, aceite a 23.11.2017 - BMC Pulmonary Medicine.



CENTRO HOSPITALAR DE LISBOA CENTRAL, EPE

APRECIAÇÃO DO ESTUDO CLÍNICO

Nome do Projecto: Intervenção de Apoio Hospitalar em Estabilização de
asma e elastase da delect
Ref: 84/012 Especialidade: Pneumologia
Investigador: Dr. Alexandre Moura Do CHLC ☒ Externo ☐

Decisão do Conselho de Administração ☐ Director Clínico ☒
Aprovado ☒ Não Aprovado ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Obs.:

Parecer da Comissão de Ética

Favorável ☒ Não Favorável ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Recomendações:

Obs.:

Parecer do Centro de Investigação

Favorável ☐ Não Avaliado ☒ Não Favorável ☐

Pedidos elementos adicionais ☐

Recomendações:

Obs.:

Data 29/10/12

O Conselho de Administração

O Director Clínico

Eduardo Gomes da Silva
Director Clínico

COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE do CHL CENTRAL

Parecer

04-10-2012

(Processo n.º 84-2012)

Assunto: Apreciação do estudo "Síndrome de Apneia/Hipopneia obstrutiva do sono e elasticidade arterial", a ser realizado no Serviço de Pneumologia do HSM.

Relator: Dr. João Alves

Investigadora Principal: Dr.ª Alexandra Mineiro

Descrição/Análise: Trata-se de um estudo observacional cujos objectivos gerais são verificar o impacto do Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) na elasticidade arterial e verificar se existe associação entre a saturação de oxigénio durante o sono, medida por oximetria de pulso, e a gravidade da arteriosclerose.

É um estudo académico, no âmbito do Doutoramento em Medicina pela FCML.

O investigador principal é a Dr.ª Alexandra Mineiro do Serviço de Pneumologia do HSM. Os orientadores são a Prof. Doutora Maria João Marques Gomes e o Prof. Doutor José Alves. O estudo será efectuado com a colaboração do Dr. Pedro Marques da Silva do Núcleo de Investigação Arterial da Consulta de Hipertensão e Dislipidemia, do Dr. João Cardoso do Laboratório de Sono, do Centro de Investigação do CHLC, do Laboratório de Biologia Celular e Molecular da FCML e do Laboratório de Bacteriologia do HSM.

O estudo decorrerá em 3 fases - estudo transversal para estimar a prevalência de rigidez arterial em doentes com SAHOS; estudo longitudinal retrospectivo de casos e controlos para pesquisa de factores de risco associados à ocorrência de rigidez arterial; estudo longitudinal prospectivo de coorte única para verificação do efeito do tratamento do SAHOS na gravidade das alterações elásticas arteriais.

Serão incluídos doentes da Consulta de Sono do Serviço de Pneumologia do HSM do sexo masculino com idades entre 35 e 65 anos com suspeita de SAHOS, após informação oral e escrita e obtenção de consentimento informado.

Serão colhidos, entre outros, dados demográficos, clínicos e laboratoriais. Será aplicado um questionário para avaliar o grau de sonolência. Os doentes efectuarão polissonografia e avaliação analítica de acordo com o protocolo da consulta de Sono. Fora do protocolo será proposta a determinação de parâmetros analíticos (LDL oxidada), parâmetros vasculares (avaliação da velocidade de onda de pulso carotídeo femoral e carotídeo radial, avaliação antropométrica por bioimpedância e Monitorização Ambulatória da Pressão Arterial).

Foi obtida a autorização do Responsável da Especialidade de Pneumologia e do Serviço de Medicina 4 do HSM.

Os formulários de consentimento informado incluem informação sobre os objectivos e procedimentos do estudo, potenciais benefícios e incómodos para o participante, e contactos do investigador. No entanto, deve ser incluída informação explícita sobre a garantia de confidencialidade dos dados, bem como sobre a natureza académica do estudo. Deve também ser remetido a esta comissão o texto de informação escrita ao participante.

Conclusão: O estudo não levanta questões do ponto de vista ético, respeitando as normas de boa prática clínica, pelo que se propõe que seja dado parecer favorável à sua realização, visto que nos foram remetidos oportunamente os documentos solicitados.

O Presidente da Comissão de Ética



Decisão final sobre o projecto "Alterações da rigidez arterial em doentes com Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) moderada a grave, não sonolentos"

A Comissão de Ética da NMS/FCM-UNL (CEFCM) decidiu, por unanimidade, aprovar o projeto de investigação intitulado "Alterações da rigidez arterial em doentes com Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) moderada a grave, não sonolentos" (nº36/2014/CEFCM), submetido pela Dra. Alexandra Mineiro.

Lisboa, 29 de Junho de 2015

O Presidente da Comissão de Ética,



(Prof. Doutor Diogo Pais)

TO WHOM IT MAY CONCERN

The Ethics Research Committee of the NOVA Medical School/Faculty of Medical Sciences (Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Nova de Lisboa) has unanimously approved the Project entitled "Alterações da rigidez arterial em doentes com Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) moderada a grave, não sonolentos" (nr.36/2014/CEFCM), submitted by Dr. Alexandra Mineiro.

Lisbon, June 29th, 2015

The Chairman of the Ethics Research Committee,



(Prof. Doutor Diogo Pais)



Etiqueta do Doente

Declaração de Consentimento Informado

Serviço de Pneumologia, CHLC, EPE

Título do Estudo: Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono e Elasticidade Arterial

Procedimentos principais: Com o objectivo de avaliação diagnóstica de síndrome de apneia do sono será proposta a realização de exames que permitem caracterizar a elasticidade arterial e detectar doença cardiovascular existente. Esses exames incluem:

- Velocidade de onda de pulso
- MAPA, ou monitorização ambulatória da pressão arterial

Os elementos recolhidos serão analisados para elaboração de um estudo clínico, realizado no âmbito de programa de Doutoramento em Medicina e Ciências da Vida, Área de Investigação Clínica. Este programa decorre na Faculdade de Ciências Médicas da Universidade de Lisboa e o estudo é realizado em colaboração com o Centro Hospitalar de Lisboa Central EPE. Todos os dados recolhidos são confidenciais e serão arquivados no serviço de Pneumologia.

Confirmo que expliquei ao participante, de forma adequada e inteligível, os procedimentos assim como os potenciais riscos e inconvenientes.

Investigador principal: Dra. Maria Alexandra Mineiro

Assinatura do Investigador: _____

Nº mecanográfico: 60785 Cédula profissional nº: 33687

Data: ____/____/____

A preencher pelo participante:

Declaro que me foram explicados de forma clara e inteligível o objectivo e natureza da investigação e os procedimentos a que serei sujeito. Foram-me explicados potenciais riscos e inconvenientes dos procedimentos propostos, que foram por mim compreendidos e aceites, concordando em participar no estudo.

Participante: _____

Assinatura: _____

Data: __/__/__

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Data: ____/____/____

Qual a probabilidade de dormir (passar pelas brasas) ou de adormecer — e não apenas sentir-se cansado/a — nas seguintes situações?

Este questionário refere-se ao seu modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo que não tenha feito algumas destas coisas ultimamente, tente imaginar como é que elas o/a afectariam. Use a escala que se segue para escolher o número mais apropriado para cada situação:

- 0 = *nenhuma* probabilidade de dormir
- 1 = *ligeira* probabilidade de dormir
- 2 = *moderada* probabilidade de dormir
- 3 = *forte* probabilidade de dormir

Situação	Probabilidade de dormir
Sentado/a a ler	► ◀
A ver televisão	► ◀
Sentado/a inactivo/a num lugar público (por exemplo, sala de espera, cinema ou reunião)	► ◀
Como passageiro num carro durante uma hora, sem paragem	► ◀
Deitado/a a descansar à tarde quando as circunstâncias o permitem	► ◀
Sentado/a a conversar com alguém	► ◀
Sentado/a calmamente depois de um almoço sem ter bebido álcool	► ◀
Ao volante, parado/a no trânsito durante uns minutos	► ◀

REAValiação

Visita ___º mês

1. Sintomas

- a. Epworth: _____
- b. Roncopatia: S/N
- c. Outras queixas (cefaleias matinais, nictúria, etc): _____

- d. Cônjuge: confirma S/N

2. Sintomas nasais

- a. Obstrução: S/N
- b. Congestão: S/N
- c. Rinorreia: S/N
- d. Secura de mucosas: S/N

3. Compliance/padrão de uso

- a. Nº horas/noite mediana: _____
- b. Adesão (dias com mais de 4h): _____
- c. Nº médio de horas: _____
- d. Nº de horas de sono/noite: _____

4. Equipamento

- a. Fuga: S/N
- b. Máscara: N/F
- c. Humidificação: S/N

5. Peso / fatores de risco: _____

6. Farmacoterapia:

a. Corticoide nasal: S/N

b. Outros: _____